

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

FACULTÉ DE MÉDECINE KREMLIN-BICÊTRE

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

51

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

François VIEU

né le 15 mars 1944 à (92) Bourg-la-Reine

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ANEMIE
DU NEUROBLASTOME DE L'ENFANT

Président : M. Daniel ALAGILLE, Professeur

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

FACULTÉ DE MÉDECINE KREMLIN-BICÊTRE

Année 1971

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

François V I E U

né le 15 mars 1944 à (92) Bourg-la-Reine

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ANEMIE
DU NEUROBLASTOME DE L'ENFANT**

Président : M. Daniel ALAGILLE, Professeur



A mes parents.

A ma femme,

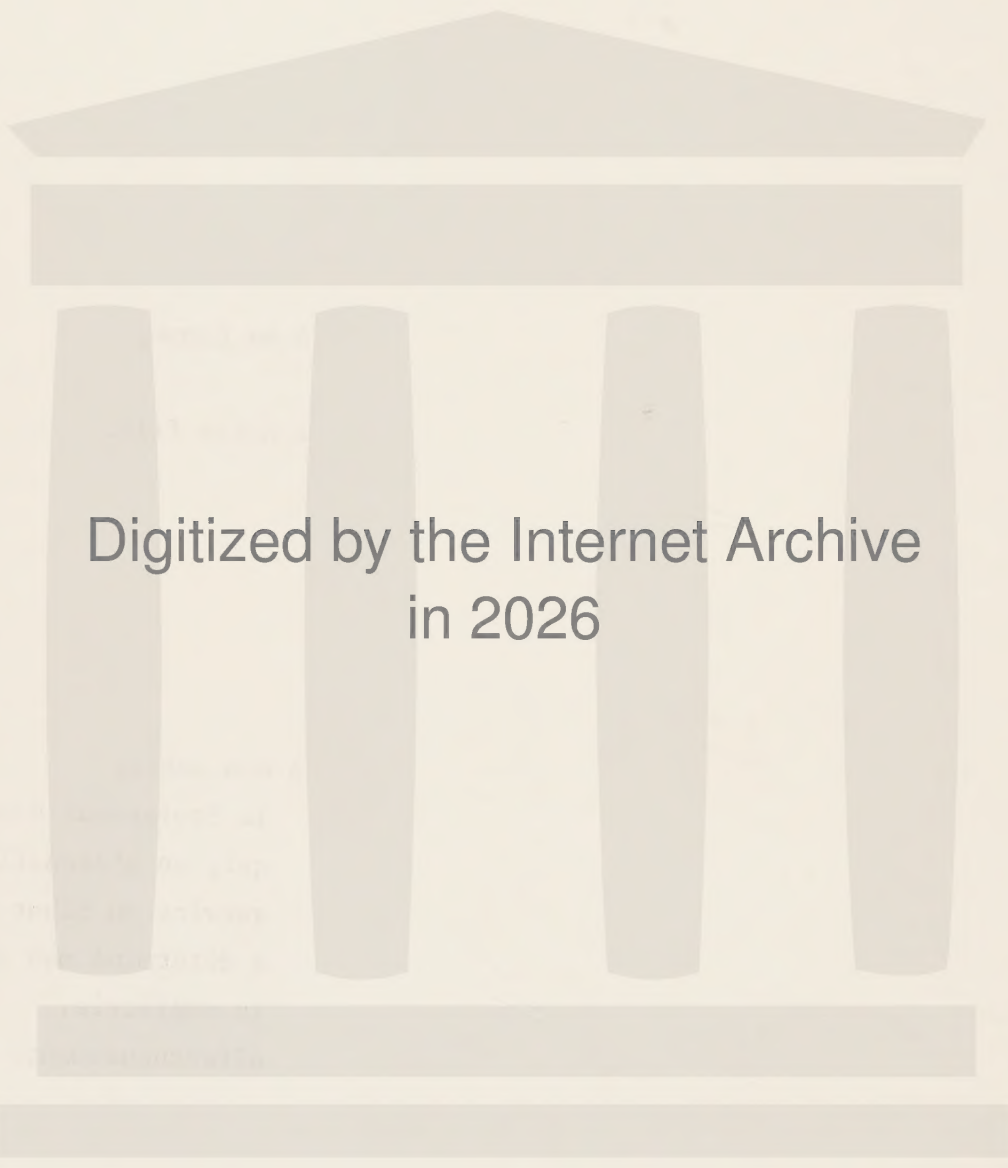
A notre fils.

A mon oncle,

le Professeur Robert Umdenstock,
qui, en m'accueillant dans son
service au début de mes études,
a déterminé mon orientation vers
la pédiatrie.

Affectueusement.

A tous les miens.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550408_0004

A Monsieur le Professeur Daniel Alagille,

qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

En témoignage de profonde admiration
et avec mes remerciements pour
l'enseignement reçu dans son
service.

A Monsieur le Professeur Pierre Denoix,
Directeur de l'Institut Gustave-Roussy,

qui nous a permis d'accomplir
ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de
mon profond respect.

Au Docteur Odile Schweisguth,
chef du service de pédiatrie de l'Institut
Gustave-Roussy,

qui, après m'avoir proposé le
sujet de cette thèse, n'a cessé
de m'aider par ses conseils tout
au long de sa réalisation.

En hommage au travail qu'elle
accomplit avec tant de dévouement,
d'enthousiasme et de foi.

Avec toute mon amicale reconnaissance
pour l'accueil qu'elle m'a réservé
dans son service, et l'affectueuse
sympathie qu'elle m'a toujours
manifestée.

Au Professeur Jean Lemerle,

avec mes remerciements pour
l'enseignement reçu auprès de
lui, et sa constante bienveillance

Aux Docteurs Michèle Lemerle et Françoise Flamant,

Amicalement.

A mes maîtres dans les hôpitaux de Paris :

au Professeur G. Brouet
au Professeur J. Hamburger
au Professeur Ch. Dubost
au Professeur A. Rossier
au Docteur B. Jamain
au Docteur A. Mugnier
au Docteur P. Petit
au Professeur H. Carlioz

A tous ceux qui, par leurs efforts, ont contribué à ce travail :

Au Docteur Schlumberger, qui a mis le laboratoire d'hématologie à notre disposition ;

Au Professeur Parmentier, qui a bien voulu se charger des explorations isotopiques et discuter de ce travail tout au long de sa réalisation.

En remerciement pour l'intérêt qu'il n'a cessé de nous témoigner.

Au Docteur R. Gérard-Marchand, responsable de toute la partie anatomo-pathologique, et en particulier de l'étude des biopsies médullaires, avec toute notre reconnaissance pour les conseils qu'il nous a donnés.

Au Professeur Cl. Bohuon
et au Docteur E. Comoy,
à qui sont dues les études biochimiques,
avec nos sentiments de vive gratitude pour leur aide précieuse.

Au Docteur G. Tchernia,

sans qui ce travail, dont il a assuré toute la partie cytologique n'aurait pu être.

Censeur amical mais vigilant des différentes versions, sa patience ne s'est jamais découragée devant mon ignorance de l'hématologie. En témoignage de sincère amitié.

Aux laborantines d'hématologie.

Aux infirmières du service de pédiatrie,

qui ont accepté avec patience et gentillesse le surcroît de travail que leur a donné cette thèse.

Aux secrétaires du service de pédiatrie,

en remerciement pour l'aide amicale qu'elles m'ont toujours apportée.

Dérivé de la crête neurale, le neuroblastome, encore appelé sympathome embryonnaire, est l'une des tumeurs malignes solides le plus fréquemment rencontrée chez l'enfant.

Tumeur originale par bien des aspects, activité biochimique, particularités anatomo-pathologiques, évolution possible vers la guérison, elle se caractérise par son polymorphisme clinique et peut réaliser des tableaux très divers et souvent trompeurs.

En particulier, il est classique d'individualiser les formes pseudo-leucémiques de neuroblastome à envahissement métastatique médullaire total, tant il est vrai que le diagnostic cytologique différentiel entre la leucémie aiguë lymphoblastique et le neuroblastome n'est pas toujours aisé.

L'anémie, symptôme dont l'extrême fréquence au cours de ce cancer est signalée par la plupart des auteurs,

- peut inaugurer l'histoire clinique ;
- peut poser des problèmes tout au long de l'évolution ;
- peut être l'une des causes de la mort.

... / ...

Cette anémie est attribuée classiquement au seul envahissement de la moelle osseuse par des cellules tumorales.

Dans ce travail, nous avons essayé :

- de préciser les rapports de l'anémie avec l'envahissement médullaire ;

- de définir :

- . la fréquence ;
- . le type ;
- . le mécanisme ;
- . les caractéristiques évolutives ;
- . et la signification

de l'anémie des neuroblastomes de l'enfant.

MATERIEL ET METHODES

187 neuroblastomes ont été étudiés, répartis en deux groupes

- Le groupe I rassemble les observations de 131 malades admis dans le service du 1er janvier 1967 au 31 décembre 1969.

Ces dossiers ont permis une étude rétrospective.

- Le groupe II concerne 56 enfants admis dans le service du 1er janvier 1970 au 31 janvier 1971, que nous avons étudiés au cours de leur hospitalisation.

GROUPE I (Etude rétrospective)

Les 131 enfants se répartissent ainsi :

1° Selon le sexe

74 garçons (56,5 %)

57 filles (43,5 %)

2° Selon l'âge (tableau I)

Au moment du diagnostic,

44 (33 %) avaient moins d'un an ;

73 (56 %) avaient entre 1 et 5 ans ;

14 (11 %) avaient plus de 5 ans.

3° Selon le siège de la tumeur primitive (tableau II)

Rétropéritonéal : 100 (76 %)

Thoracique 22 (17 %)

Autres localisations 8 (6 %)

(cervicaux 4

(pelviens 2

(lombaires 2

(intra-rachidiens extra-duraux)

Inconnu 1

Il existait 13 syndromes de Pepper (neuroblastome avec métastases hépatiques du nourrisson) ; la tumeur primitive était 11 fois rétropéritonéale, une fois thoracique et une fois cervicale.

Nous avons éliminé d'emblée de l'étude 9 dossiers ayant une hématologie jugée insuffisante.

Pour les 122 autres, nous disposions :

- de mesures du taux d'hémoglobine par une méthode colorimétrique (Hellige) ;
- de numérations des globules rouges ;
- de myélogrammes.

Nous avons essentiellement exploité ces dossiers d'après le bilan initial, c'est à dire à partir d'hémogrammes faits avant toute chimiothérapie, radiothérapie, ou exérèse chirurgicale.

Ainsi ont été écartés 23 cas pour lesquels nous n'avions pas de renseignements hématologiques à la période initiale. Il s'agissait toujours de tumeur opérée d'emblée, avec ou sans diagnostic pré-opératoire, l'intervention avait permis une exérèse totale ou sub-totale et ces enfants furent adressés à l'Institut Gustave-Roussy pour un traitement complémentaire.

Nous pensons que l'étude hématologique faite à un moment où il n'existe plus ou très peu de tissu tumoral, n'a pas la même signification que celle faite au stade initial.

Nous considérons qu'il y a anémie lorsque le taux d'hémoglobine en grammes par 100 ml de sang est inférieur à 9,5 et (ou) le nombre des hématies par millimètre cube est inférieur à trois millions.

- Sur les 99 malades exploitables,
 - 62 présentent une anémie initiale ;
 - 37 n'ont pas d'anémie initiale.
- 5 fois, l'anémie semble être due à une cause évidente :
 - 2 étaient des neuroblastomes rétropéritonéaux métastatiques, avec métastase pleurale entraînant un hémothorax abondant ;
 - 3 étaient des neuroblastomes rétropéritonéaux, décédés en quelques jours dans un grand syndrome hémorragique avec effondrement du taux des plaquettes, des facteurs de la coagulation et du fibrinogène, en rapport avec un syndrome de coagulation intra-vasculaire.

Nous remarquons que les 94 observations finalement retenues constituent une population un peu différente de l'ensemble des 131 neuroblastomes du groupe I.

En effet, la répartition selon l'âge n'est pas rigoureusement semblable :

- 29 ont moins d'un an (31 % au lieu de 33 %)
- 57 ont entre 1 et 5 ans (61 % au lieu de 56 %)
- 8 ont plus de 5 ans (8 % au lieu de 11 %).

Surtout, en fonction du siège de la tumeur primitive, le nombre de neuroblastomes rétropéritonéaux est majoré par rapport aux autres :

- 80 rétropéritonéaux (85 % au lieu de 76 %)
- 10 thoraciques (11 % au lieu de 17 %)
- 3 autres localisations (3 % au lieu de 6 %)
- 1 dont le siège de la tumeur primitive n'a pu être mis en évidence.

Cette différence peut s'expliquer par le fait que les neuroblastomes opérés d'emblée, écartés de notre étude, sont très souvent des thoraciques (8 cas) ou ceux dont la tumeur primitive est cervicale, pelvienne ou lombaire (4 cas).

A partir de ces 94 observations, nous avons tenté de préciser :

- la fréquence de l'anémie dans le neuroblastome de l'enfant, en fonction de l'âge et du siège de la tumeur primitive ;
- les rapports de l'anémie avec d'éventuelles métastases, en particulier avec un envahissement métastatique de la moelle osseuse ;
- les corrélations pouvant exister avec la sécrétion de catécholamines (acide vanil-mandélique ou VMA et acide homovanilique ou HVA) ;
- l'incidence de l'anémie sur l'évolution.

GROUPE II (Etude de 1970)

La répartition des 56 malades de ce groupe est la suivante :

1° Selon le sexe :

- 33 garçons (59 %)
- 23 filles (41 %)

2° Selon l'âge (tableau V)

- Au moment des premiers signes,
- 13 (23 %) avaient moins d'un an ;
- 35 (63 %) avaient entre 1 et 5 ans ;
- 8 (14 %) avaient plus de 5 ans.

3° Selon le siège de la tumeur primitive (Tableau VI)

- Rétropéritonéal 43 (77 %)
- Thoracique 9 (16 %)
- Autres localisations 2 (un thoraco-abdominal et un de siège ovarien)
- Inconnu 2

Il existait 4 syndromes de Pepper, dont la tumeur primitive était 2 fois rétropéritonéale, une fois thoracique, et une fois n'avait pas pu être mise en évidence.

Les neuroblastomes étudiés en 1970 forment donc une population sensiblement identique à celle du groupe I, sauf en ce qui concerne l'âge, on remarque une fréquence plus grande (77 % au lieu de 67 %) d'enfants de plus d'un an dans le groupe II.

Protocole d'étude des malades du groupe II

1° Une étude cytologique à l'entrée, puis, dans la mesure du possible, répétée chaque semaine, comporte :

- une mesure du taux d'hémoglobine par une méthode pondérale (Cyanméthémoglobine - spectrophotomètre Jouan) ;
- un décompte manuel d'érythrocytes à la cellule de Malassez.
- une mesure de l'hématocrite (microméthode).

Ces trois valeurs permettent le calcul de la charge hémoglobinique corpusculaire moyenne (CCHM) et du volume globulaire moyen (VCM) ;

- une évaluation du taux de réticulocytes déterminé en pourcentage sur 1 000 hématies ;
- une étude morphologique des hématies sur frottis ;
- un myélogramme : Nous nous sommes efforcés de varier les lieux de prélèvement - sternal, iliaque antérieur ou iliaque postérieur - ; pour ce faire, nous avons malheureusement été souvent gênés par l'obligation d'éviter les ponctions en zone irradiée.

2° Fréquemment, nous avons complété cette étude cytologique par une étude histologique de la moelle osseuse. Les biopsies de moelle osseuse ont été faites au trocard de Tanzer, en iliaque postérieur, sous anesthésie locale ou à l'occasion d'une anesthésie générale pour lymphographie, par exemple.

3° Des dosages biochimiques ont été pratiqués :

- sidérémie, au moins une fois, si possible répétée ;
- mesure du coefficient de saturation de la sidérophiline, non constamment car cet examen nécessite une quantité assez importante de sang ;

- bilirubine totale ;

Pour quelques malades seulement, des dosages de l'activité folinique sérique et vitaminique B 12.

4° Nous avons pu, dans quelques cas, compléter cette étude histocytologique et biochimique par une étude dynamique de l'érythropoïèse

6 enfants ont eu une exploration isotopique par le fer radio-actif (59 fer) ;

Plusieurs difficultés nous ont souvent gêné dans nos investigations :

- la nécessité, fréquente, de relever le taux d'hémoglobine par des transfusions sanguines, en pré-opératoire, ou pour permettre des examens complémentaires sous anesthésie générale comme la lymphographie.;

- l'impossibilité de faire des prélèvements sanguins répétés et importants chez des nourrissons souvent déjà anémiques ;

- par ailleurs, nous avons dû renoncer à pratiquer de façon répétée des examens douloureux chez des petits malades en fin d'évolution.

Les 56 observations du groupe II sont présentées en annexe, sous forme de tableaux.

Pour chaque malade sont indiqués :

1° Le prénom, le sexe et la date de naissance, ainsi que le numéro d'identification de l'Institut Gustave-Roussy.

2° L'âge du début apparent, c'est à dire des premiers signes que l'on peut rattacher avec certitude à la maladie ; par exemple, apparition d'une masse abdominale, douleurs osseuses, adénopathies sus-claviculaires.

3° L'intervalle entre cette date et la date du premier hémogramme (J 1) qui ne fait pas forcément partie d'un bilan hématologique complet, mais que nous avons noté en raison de l'intérêt d'une appréciation du degré de l'anémie avant tout traitement. Dans quelques cas cependant, une chimiothérapie avait été entreprise ou une intervention chirurgicale pratiquée avant J 1. Nous l'avons indiqué.

4° Le siège de la tumeur primitive.

5° L'extension métastatique au moment du premier hémogramme.

Sont précisés :

a) Pour les métastases osseuses,

Leur absence ou leur présence sur les radiographies du squelette complet.

Eventuellement, l'existence d'un syndrome d'Hutchinson (métastase orbitaire). L'envahissement ou non de la moelle osseuse par des cellules malignes.

b) Pour les métastases ganglionnaires :

* régionales :

Leur présence est objectivée

- dans les neuroblastomes rétropéritonéaux par la lymphographie, parfois par la palpation clinique de masses ganglionnaires rétrocrurales ;

- dans les neuroblastomes thoraciques, par la palpation de ganglions sus-claviculaires ou axillaires.

* à distance :

Elles sont

- soit trouvées cliniquement (palpation d'adénopathies métastatiques sus-claviculaires, cervicales ou inguinales),

- soit mises en évidence par une radiographie thoracique dans le cas d'adénopathies médiastinales.

c) Pour les métastases hépatiques : elles peuvent être :

- soit certaines lorsqu'on palpe un gros foie dur, bosselé, (indiqué sur les tableaux par "hépatomégalie ++)" ;

- soit seulement probables lorsqu'il existe une hépatomégalie régulière ("hépatomégalie") ;

- soit affirmée chirurgicalement.

d) Enfin, sont notées toutes les autres métastases.

6° Les résultats des examens hématologiques

- taux d'hémoglobine en grammes pour 100 ml de sang (Hb) ;

- nombre d'hématies en millions par mm^3 de sang (NR) ;

- hématocrite en % (Ht) ;

- CCHM en pourcentage ;

- VCM en microns cubes ;

- nombre de réticulocytes par mm^3 de sang ;

- nombre de plaquettes et de leucocytes par mm^3 de sang ;

- les données des myélogrammes :

. richesse : moelle désertique (0)

moelle pauvre (-)

moelle de richesse moyenne (+)

moelle riche (+ +)

moelle très riche (+ + +)

. le pourcentage d'érythroblastes par rapport aux éléments nucléés médullaires ;

. l'envahissement éventuel par des cellules métastatiques, soit partiel (+), soit total (+ +).

Dans le cas d'envahissement partiel, ces cellules

ne sont pas comptées dans l'évaluation du pourcentage d'érythroblastes ;

. certaines particularités cytologiques sont notées (voir ci-dessous).

- La présence ou non de cellules métastatiques de neuroblastome à l'examen de la biopsie médullaire (BM +, ou -).

- Le taux de fer sérique en microgrammes pour 100 ml de sang.

7° Les résultats des dosages des catécholamines urinaires :

- acide vanyl-mandélique (VMA) en microgrammes par milligramme de créatinine ;

- acide homo-vanilique (HVA) en microgrammes par milligramme de créatinine.

- dopamine en microgrammes par gramme de créatinine.

8° Les transfusions de sang (figurées par une croix)

La quantité exacte n'est pas indiquée, car presque toujours il s'agit de transfusions de 150 ml de culot globulaire.

9° Les traitements :

- Chimiothérapique :

Deux types de chimiothérapie sont habituellement pratiqués :

. soit une chimiothérapie régulière par la cyclophosphamide, 300 mg/m² (Endoxan) (C) et la Vincristine 1,5 mg/m² (Oncovin) (V) en injections hebdomadaires alternées ;

. soit une triple chimiothérapie par Vincristine (V), 1 puis 2 mg par m², cyclophosphamide (C) 300 mg/m² et rubidomycine (R) (Cérubidine) 2 mg/kg, en cures de 3 injections à une semaine d'intervalle.

. Dans quelques cas, on a eu recours à un traitement par la Bléomycine (15 mg/m²/24 heures).

La corticothérapie, donnée fréquemment à la dose de 1 mg/kg pour des raisons diverses, comme l'antibiothérapie ou les antalgiques, ne figure pas sur les tableaux.

- Radiothérapique :

Habituellement par le Cobalt 60.

Nous précisons la "dose totale tumeur" délivrée et les territoires irradiés.

- Chirurgical : Intervention exploratrice, ou exérèse partielle ou totale.

Nous avons indiqué les contages de varicelle (CV) ou de zona (CZ), parfois même la survenue d'une varicelle (V) ou d'un zona (Z). ces circonstances, très fréquentes, entraînent des interruptions thérapeutiques graves et des évictions temporaires du service.

10° L'évolution clinique

Schématiquement, il existe trois possibilités :

- soit régression ;
- soit stabilisation ;
- soit aggravation qui peut être due à une évolution loco-régionale ou à une extension métastatique à distance.

Nous indiquons : la durée totale de l'évolution connue depuis le début apparent de la maladie, si l'enfant est décédé ou vivant en février 1971 et dans ce cas, s'il va cliniquement bien ou si sa maladie est en évolution.

A partir des malades du groupe II, nous avons essayé :

- de confirmer les résultats de l'étude du groupe I ;
- de préciser les caractères et le mécanisme de l'anémie du neuroblastome de l'enfant.

+

+

+

Chaque fois que cela nous a paru nécessaire, une interprétation statistique des résultats présentés a été faite en utilisant les tests courants. Les significations sont notées comme suit :

$$s - = p > 0,01$$

$$s + = 0,01 < p \leq 0,05$$

$$s ++ = 0,001 < p \leq 0,01$$

$$s +++ = p \leq 0,001$$

ETUDE DU GROUPE I

(Etude rétrospective)

I - FREQUENCE DE L'ANEMIE DANS LE NEUROBLASTOME

A - Résultats de l'étude du premier hémogramme, avant tout traitement, chez les 94 malades précédemment définis.

- écarts : 1 240 000 à 4 850 000 hématies/mm³ (tableau III)
4 à 14,5 g d'hémoglobine/100 ml.
- moyennes : 2 930 000 hématies/mm³
9,3 g d'hémoglobine/100 ml.
- médianes : 2 800 000 hématies/mm³
9 g d'hémoglobine/100 ml.

Nous parlons d'anémie lorsque le nombre d'hématies est inférieur à 3 000 000/mm³ et (ou) le taux d'hémoglobine inférieur à 9,5 g/100 ml.

B - Fréquence de l'anémie initiale

1° En fonction de l'âge :

Sur 29 enfants de moins d'un an : 13 anémies (45 %)
Sur 57 enfants de 1 à 5 ans : 41 anémies (72 %)
Sur 8 enfants de plus de 5 ans : 3 anémies (37,5 %)

2° En fonction du siège de la tumeur primitive (tableau II) :

Rétropéritonéaux 80,	53 anémies (66 %)
Thoraciques 10,	3 anémies (30 %)
Autres localisations 3,	pas d'anémie.
Inconnu 1,	anémique.

Cas particulier des syndromes de Pepper (nourrisson de moins d'un an avec gros foie métastatique). Sur 12 cas, on note 10 fois une anémie (83 %).

3° Nous pouvons résumer ces données dans un tableau :

(	:	:	:	:	)
(	localisations :	Rétro-	Thoraciques :	Autres et :	Total)
(	Ages :	péritonéaux :	:	inconnu :	)
(	:	:	:	:	)
(	: Pepper :	9/10	: 1/1	: 0/1	: 10/12)
(	:	:	:	:	)
(	Moins de 1 an: Autres :	3/13	: 0/2	: 0/2	: 3/17)
(	:	:	:	:	)
(	: Total :	12/23	: 1/3	: 0/3	: 13/29)
(	:	:	:	:	)
(	1 à 5 ans :	38/49	: 2/7	: 1/1	: 41/57)
(	:	:	:	:	)
(	Plus de 5 ans :	3/8	:	:	: 3/8)
(	:	:	:	:	)
(	TOTAL :	53/80	: 3/10	: 1/4	: 57/94)
(	:	:	:	:	)

Il apparaît :

- une fréquence globale de 61 % d'anémies (57 sur 94) ;
- une fréquence plus grande de l'anémie chez les enfants de 1 à 5 ans par rapport aux nourrissons de moins d'un an, à l'exclusion des syndromes de Pepper (s +++). Le nombre d'enfants de plus de 5 ans est trop petit pour permettre une étude statistique valable.
- Parmi les enfants de moins d'un an, un pourcentage d'anémie plus important chez les nourrissons présentant un syndrome de Pepper (s +).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les neuroblastomes rétropéritonéaux et les thoraciques (s -).

4° Comparaison de la fréquence de l'anémie initiale dans le neuroblastome et dans le néphroblastome, autre tumeur maligne de l'enfant.

Nous n'avons considéré :

- que les neuroblastomes rétropéritonéaux car le néphroblastome est rétropéritonéal ;
- que les neuroblastomes survenant entre 1 et 5 ans, âge habituel des enfants porteurs de néphroblastome ;
- soit au total 49 neuroblastomes parmi les 94.

Nous avons relevé le nombre d'hématies/mm³ trouvé au premier hémogramme, avant toute exérèse chirurgicale, irradiation ou chimiothérapie, chez 49 néphroblastomes observés dans le service, ces dernières années (Enquête rétrospective sur 248 cas de néphroblastomes. J. LEMERLE et Mme TOURNADE).

Les néphroblastomes révélés par une hématurie ainsi que ceux présentant une polyglobulie, ont été écartés pour des raisons évidentes.

Résultats :

- numération rouge : (Tableau IV)

	(écarts	1 240 000 à 4 850 000 hématies/mm ³
neuroblastomes	(moyenne	2 665 000 hématies/mm ³ (sur 49 cas)
	(médiane	2 650 000 hématies/mm ³
	(écarts	2 350 000 à 4 680 000 hématies/mm ³
néphroblastomes	(moyenne	3 566 000 hématies/mm ³ (sur 49 cas)
	(médiane	3 525 000 hématies/mm ³ .

- fréquence de l'anémie

(	:	:	)
(	:	Neuroblastome	: Néphroblastome)
(	:	:	)
(Anémie initiale	:	38	: 5)
(	:	:	)
(Pas d'anémie initiale:	:	11	: 44)
(	:	:	)

Alors que nous trouvons 77,5 % d'anémies initiales dans les neuroblastomes, nous ne notons que 10 % de néphroblastomes avec moins de 3 000 000 d'hématies/mm³ avant tout traitement. Cette différence apparaît statistiquement très significative (s +++).

On peut remarquer également que sur 5 ganglioneuromes purs que nous avons eu l'occasion de suivre, nous n'avons jamais observé d'anémie : le chiffre de globules rouges se situe entre 3 825 000 et 4 540 000/mm³.

+

+ +

Nous pouvons dire en conclusion de cette étude,

- que l'anémie du neuroblastome est plus fréquente après un an ;
- que les syndromes de Pepper se distinguent des autres formes du nourrisson par le grand nombre d'anémies ;
- que le siège de la tumeur primitive ne semble pas influencer la fréquence de l'anémie.

II - CORRELATIONS DE L'ANEMIE AVEC LES EXCRETIONS URINAIRES DE CATECHOLAMINES (VMA et HVA)

Dans les tableaux résumant les observations du groupe I, les excréctions urinaires sont codifiées comme suit :

		VMA < 20 HVA < 40	) -	Les taux des catécholamines urinaires sont exprimés en microgrammes par milligramme de créatinine.
20 40	≤ ≤	VMA < 50 HVA < 100	) +	
50 100	≤ ≤	VMA < 500 HVA < 500	) ++	
VMA ou HVA	>	500	) +++	

D'après l'importance de l'élimination urinaire de VMA ou d'HVA nous n'avons considéré que trois catégories d'enfants atteints de neuroblastome :

- 1° Ceux dont les taux d'excrétion sont dans les limites de la normale (-).
- 2° Ceux dont les éliminations urinaires de VMA et (ou) de HVA sont anormalement élevées, mais en dessous de 500 microgrammes par milligramme de créatinine (+ ou ++).
- 3° Ceux dont les excréctions urinaires de catécholamines sont très élevées (+++).

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

(Dans 13 cas, nous n'avons pas de dosage au moment du premier hémogramme).

(	:	:	:	)
(	:	Nombre :	Anémie :	Pas d'anémie)
(	:	total :	initiale :	initiale)
(	-----	:	:	-----)
(	Catégorie 1 (-)	: 15	: 5	: 10)
(	-----	:	:	-----)
(	Catégorie 2	: 52	: 30	: 22)
(	-----	:	:	-----)
(	En distinguant les:	:	:	)
(	métabolites :	:	:	)
(	VMA + ou ++	: 45	: 26	: 19)
(	-----	:	:	-----)
(	HVA + ou ++	: 43	: 26	: 17)
(	-----	:	:	-----)
(	Catégorie 3 (+++)	: 14	: 13	: 1)
(	:	:	:	)

Ils montrent :

- que les neuroblastomes sécrétant dans les limites physiologiques présentent moins souvent une anémie que les sécrétants à des taux pathologiques (s +) ;
- que parmi les sécrétants à des taux anormaux ceux dont l'élimination urinaire de catécholamines est très élevée ont un pourcentage d'anémie particulièrement grand (s +). Il est à remarquer que dans ce groupe de 14 malades, on dénombre 8 syndromes de Pepper;
- que la fréquence de l'anémie est identique, que la tumeur soit sécrétante en VMA ou en HVA.

III - RAPPORTS DE L'ANEMIE AVEC LES METASTASES

A - Avec un envahissement métastatique de la moelle osseuse

1° Celui-ci peut être mis en évidence

- soit par des images radiologiques du squelette caractéristiques de métastase osseuse ;
- soit par la présence de cellules malignes sur les frottis de moelle osseuse.

Sur les 92 neuroblastomes du groupe I qui ont une étude simultanée du squelette et de la moelle osseuse, on relève :

- 83 concordances, c'est à dire que 83 fois les résultats de ces examens, pratiqués au maximum à 15 jours d'intervalle, vont dans le même sens :
 - . métastase osseuse radiologique et moelle envahie 34 fois ;
 - . Radiographies du squelette normales et moelle non envahie 48 fois
- 9 discordances :
 - . métastase osseuse radiologique et moelle normale, 4 fois ;
 - (dans un cas, il s'agissait d'une métastase orbitaire isolée) ;
 - . pas de métastases osseuses radiologiques, mais moelle envahie 5 fois.

En fonction de ces résultats, il nous paraît raisonnable de considérer qu'il y a envahissement métastatique de la moelle osseuse,

- non seulement quand on retrouve des images radiologiques caractéristiques associées à une moelle cytologiquement envahie,
- mais également quand il existe :

- . soit des images radiologiques osseuses patentes, même si sur le myélogramme on ne retrouve pas de cellule métastatique (la ponction de moelle n'explore qu'un territoire limité).

. soit un envahissement cytologique médullaire, même si les radiographies du squelette paraissent normales (stade infra-clinique où l'atteinte osseuse n'est pas radiologiquement décelable).

2° Parmi les 94 observations avec hémogramme initial,
68 ont au même moment une étude du squelette et un myélogramme ;
9 ont seulement un examen radiologique ;
14 ont seulement une étude médullaire.

Les rapports de l'anémie et de l'envahissement métastatique osseux, d'après ces 91 observations, apparaissent dans le tableau suivant :

(	:	:	:	)
(	:	Envahissement	:	Pas d'envahisse-
(	:	métastatique	:	ment métastatique)
(	:	:	:	)
(	Anémie	:	:	)
(	initiale	:	33	:
(	:	:	:	24
(	:	:	:	)
(	Pas d'anémie	:	6	:
(	initiale	:	:	:
(	:	:	:	:
(	:	:	:	)

Ces résultats nous semblent particulièrement intéressants car :

- D'une part, ils vérifient :

. que l'anémie est très souvent rencontrée lorsqu'existent des métastases au niveau de la moelle osseuse (s +++) ;
. que l'absence de métastases osseuses et l'absence d'anémie initiale sont souvent associées.

- Mais d'autre part, ils font apparaître un nombre non négligeable de cas (24) sans envahissement métastatique osseux mais présentant néanmoins une anémie.

B - Avec les métastases hépatiques

1° Neuroblastome avec métastase hépatique n'entrant pas dans le cadre d'un syndrome de Pepper.

Sur 12 observations de ce type, on note 8 anémies initiales.

Les 4 sans anémie n'ont pas d'envahissement métastatique osseux, alors que sur les 8 avec anémie on note 5 fois un tel type de métastase.

La fréquence de l'anémie n'est pas statistiquement significative dans cette forme de neuroblastome par rapport aux autres (s -).

2° Les syndromes de Pepper

Sur 12 observations, nous retrouvons 10 fois une anémie initiale dont 3 avec envahissement médullaire. (Remarquons que sur les deux sans anémie, un avait cependant une moelle cytologiquement envahie).

Il n'y a pas de différence significative entre la fréquence de l'anémie dans les syndromes de Pepper par rapport à l'ensemble des autres neuroblastomes (s -), par contre, parmi les enfants de moins d'un an, les nourrissons atteints d'une telle forme de neuroblastome sont les plus fréquemment anémiques (s +++).

Les syndromes de Pepper se caractérisent (Messica), en dehors de leur évolution et de leur traitement, par :

- leur survenue chez des nourrissons ;
- un très gros foie métastatique, au premier plan du tableau clinique ;
- une excrétion urinaire de catécholamines le plus souvent très importante.

Or, nous avons vu que :

- les enfants de moins d'un an, si l'on exclue les syndromes de Pepper sont moins souvent anémiques que les autres ;
- que les métastases hépatiques, à l'exclusion de celles du syndrome de Pepper, ne semblent pas influencer la fréquence de l'anémie ;
- les neuroblastomes les plus secrétants sont très souvent anémiques.

On peut donc être tenté d'évoquer un rapport de cause à effet entre l'hypersecrétion et l'anémie dans le syndrome de Pepper. Mais, dans l'état actuel de nos résultats, il ne peut s'agir que d'une hypothèse schématique, et les corrélations entre les excrétions urinaires des métabolites des catécholamines et les symptômes hématologiques des neuroblastomes semblent être difficiles à affirmer.

C - Avec les métastases ganglionnaires à distance

Sur 19 observations, on n'en relève que trois sans anémie, ce qui pourrait faire dire que l'anémie est plus fréquente quand existent des métastases ganglionnaires à distance (s +), mais il faut remarquer que 12 fois, à ce type de métastase, s'associe un envahissement osseux, 4 fois des métastases hépatiques, une fois des métastases

pulmonaires, et que seulement chez 3 malades les métastases ganglionnaires sont les seules présentes.

D - En conclusion

Si on ne considère que deux groupes de neuroblastomes, les métastatiques, quelles que soient les métastases, et les non métastatiques on observe les résultats suivants :

(	:	:	)
(	:	Anémie	: Pas d'anémie
(	:	initiale	: initiale
(	:	:	)
(métastatique	:	47	: 13
(	:	:	)
(non métastatique	:	10	: 24
(	:	:	)

De toute évidence, les neuroblastomes métastatiques présentent plus souvent une anémie initiale que les autres (s +++).

L'étude des 13 formes métastatiques sans anémie initiale ne laisse pas apparaître de point commun permettant de caractériser ces observations. Ni l'âge, ni le siège de la tumeur primitive ou des métastases, ni les taux d'élimination des catécholamines ne peuvent les réunir.

Il en est de même pour les 10 neuroblastomes non métastatiques mais avec anémie. Tout au plus peut-on remarquer qu'il s'agit toujours de tumeurs rétropéritonéales.

IV - EVOLUTION ET ANEMIE

1° Sur l'ensemble des 131 dossiers du groupe I, le recul est en moyenne de deux ans, au maximum de 4 ans. Pour tous, il est de plus d'un an, sauf dans trois cas.

4 enfants ont été perdus de vue.

Sur les 127 suivis régulièrement :

- 56 sont en vie (44 %) ;
- 71 sont décédés (56 %) ;

Sur les 94 malades étudiés :

- 28 sont en vie (31 %) ;
- 63 sont décédés (69 %) ;
- (3 ont été perdus de vue).

Les décès sont plus fréquents (s +) dans la population de neuroblastomes avec hématologie initiale, ce qui s'explique puisqu'on a éliminé de cette catégorie les malades avec tumeurs opérées d'emblée, souvent thoraciques, a priori de pronostic moins grave.

2° Rapports de l'anémie et de l'évolution clinique

(	:	:	)
(	: Anémie initiale	: Pas d'anémie initiale	)
(	:	:	)
(	Décédés : 48 (76 %)	: 15 (24 %)	)
(	:	:	)
(	Vivants : 8 (29 %)	: 20 (71 %)	)
(	:	:	)

L'anémie initiale apparaît donc comme un des facteurs de pronostic défavorable (s +++).

Mais nous avons vu qu'elle fait souvent partie du tableau clinique des neuroblastomes métastatiques.

En tenant compte de ces paramètres, métastases et anémie, on peut établir les rapports suivants avec l'évolution clinique :

(	:	:	)
(	:	Décédés	: Vivants
(	:	:	)
(	Métastatique et	: 40	: 6
(	anémie initiale	: (2 par accident	: (5 syndromes de Pepper)
(	:	: intercurrent)	:
(	:	:	)
(	Non métastatique	: 7	: 17
(	Pas d'anémie	: (2 par accident	:
(	initiale	: intercurrent)	:
(	:	:	)
(	Métastatique	: 8	: 3
(	Pas d'anémie	:	: (2 syndromes de Pepper
(	initiale	:	: 1 de moins d'un an)
(	:	:	)
(	Non métastatique	: 8	: 2
(	et anémie initiale	:	: (ont moins d'un an)
(	:	:	)

L'étude de ce tableau nous permet de conclure :

Par rapport aux neuroblastomes non métastatiques et sans anémie :

- les formes métastatiques et anémiques sont de pronostic plus grave (s +++)
- mais aussi, les formes métastatiques sans anémie (s +),
- et les formes sans métastases mais présentant une anémie (s +).

L'anémie initiale, tout comme les métastases, est un facteur de pronostic défavorable, sans que l'on puisse juger de l'importance relative de ces deux paramètres.

3° Devenir de l'anémie au cours de l'évolution du neuroblastome

Du fait des transfusions, des chimiothérapies, de la radiothérapie, l'interprétation des hémogrammes au cours de l'évolution est difficile et il est très aléatoire de préciser si les variations hématologiques sont imputables à la seule évolution tumorale.

Nous avons cependant distingué les catégories suivantes (en éliminant 12 enfants non suffisamment suivis sur le plan hématologique et 3 enfants décédés précocément d'un accident intercurrent) :

Premier groupe : Neuroblastomes avec anémie initiale

- a) 28 enfants anémiques d'emblée le restent tout au long de l'évolution (A/A) (voir abréviations en annexe).
- b) Chez 13 enfants, l'anémie se répare. Peut-être grâce aux transfusions répétées qu'ils reçoivent, peut-être grâce à la diminution de leur masse tumorale par le traitement. Quoi qu'il en soit, à la période terminale, ils présentent à nouveau une anémie (A/Sg Tt N/A).
- c) Chez 8 enfants, l'anémie se répare comme dans la catégorie précédente, mais elle ne réapparaît pas (A/Sg Tt N). Nous pouvons rattacher à ces 8 observations un syndrome de Pepper avec anémie initiale qui se répare sans nécessiter de transfusion (A/Tt N).

Alors que dans les catégories a et b l'évolution est constamment fatale, dans cette catégorie c, nous trouvons les 8 neuroblastomes anémiques d'emblée encore en vie, dont d'ailleurs 5 sont des nourrissons avec syndrome de Pepper.

Deuxième groupe, neuroblastomes sans anémie initiale

- a) 19 enfants ne présentent jamais d'anémie au cours de leur évolution (N/N),

15 sont encore en vie ;

Sur les 4 décédés, nous pouvons noter que 3 n'avaient pas d'élimination urinaire élevée de VMA ou d'HVA.

- b) 5 enfants, non anémiques au début, présentent une anémie en fin d'évolution, au moment de la reprise tumorale (N/A). Ils sont tous décédés.

- c) 5 enfants ont une anémie transitoire, peut-être due à la chimiothérapie car associée à une leucopénie et à une thrombopénie (N/Tt A/Tt).

AU TOTAL

L'anémie semble faire partie du tableau clinique des neuroblastomes graves, de pronostic défavorable, et paraît peu influencée par la chimiothérapie et la radiothérapie.

L'influence de l'exérèse tumorale sur l'anémie est difficile à juger. Très peu, (7) de malades avec anémie initiale ont pu bénéficier d'une intervention chirurgicale d'exérèse. Trois ont vu leur anémie réapparaître dès la fin de la période de réanimation post-opératoire. Pour quatre enfants, l'intervention est suivie d'une amélioration durable de la numération rouge ; l'anémie va réapparaître au moment de la reprise tumorale. Pour un seul parmi ces quatre, il n'y a pas eu de reprise évolutive et les numérations successives sont restées normales.

Précisons que parmi les observations écartées de l'étude rétrospective, car sans hématologie initiale, la plupart (19) concernent des neuroblastomes opérés d'emblée, sans anémie au moment de leur admission dans le service, et avec des taux normaux de VMA et HVA.

ETUDE DU GROUPE II

I - RESULTATS STATISTIQUES

Nous avons essayé, dans cette première partie, de déterminer comme dans l'étude rétrospective :

- la fréquence et le degré de l'anémie ;
- ses rapports avec l'âge, le siège de la tumeur primitive, les métastases et les sécrétions de VMA et d'HVA, et de comparer les résultats des deux séries.

Trois observations ont été écartées :

- les observations 10 et 56, qui concernent des enfants admis à l'Institut Gustave-Roussy après exérèse chirurgicale de leur tumeur ;

- et l'observation 48 : il s'agit d'un neuroblastome vu au moment d'une reprise tumorale, plus d'un an après le traitement de sa tumeur primitive.

Parmi les 53 malades retenus :

- 47 n'avaient eu aucun traitement avant leur admission dans le service ;

- pour l'un, porteur d'un neuroblastome thoracique bilatéral, une exérèse chirurgicale de la tumeur, du côté gauche, avait été faite (obs. n° 32) ;

- 5 avaient reçu des chimiothérapies diverses ; pendant plus ou moins longtemps, mais qui ne nous ont pas paru pouvoir être responsables de modifications importantes de leurs données hématologiques (obs. n° 1, 2, 5, 35, 51).

A - Fréquence et degré de l'anémie

1° Sont considérés comme neuroblastomes avec anémie, ceux qui présentent :

- soit dès le premier bilan hématologique, à l'entrée ;
 - soit dans le premier mois, et le plus souvent à plusieurs reprises,
- un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 9 g pour 100 ml de sang (dosage pondéral par la méthode de la cyanméthémoglobine).

2° Pour ces 53 malades, les taux d'hémoglobine observés (tableau VII)

- varient de 4,2 à 14,5 g/100 ml ;
- moyenne : 8,6 g/100 ml ;
- médiane : 8,6 g/100 ml.

3° Fréquence globale de l'anémie :

Sur ces 53 neuroblastomes, 31, soit 58,5 p. cent, présentent une anémie dès le début de leur évolution.

4° Rapports de l'anémie avec l'âge de début :

Sur 12 enfants de moins d'un an : 5 anémies (42 %)

Sur 35 enfants de 1 à 5 ans : 23 anémies (66 %)

Sur 6 enfants de plus de 5 ans : 3 anémies.

5° Anémie et siège de la tumeur primitive (tableau VI)

Rétropéritonéaux : 41, 28 anémies (68 %)

Thoraciques : 9, 1 anémie (11 %)

Autre et inconnus : 3, 2 anémies.

Aucun des 4 syndromes de Pepper du groupe II ne présente d'anémie.

6° La fréquence de l'anémie en fonction de l'âge du début et du siège de la tumeur primitive apparaît ci-dessous :

(	Age	Siège	:	Rétro-	:	Thoraciques	:	Autre et	:	TOTAL	)
(			:	péritonéaux	:		:	inconnus	:		)
(	-	Pepper	:	0/2	:	0/1	:	0/1	:	0/4	)
(	de	Non Pepper	:	4/7	:		:	1/1	:	5/8	)
(	1 an:	Total	:	4/9	:	0/1	:	1/2	:	5/12	)
(	1 à 5 ans		:	21/26	:	1/8	:	1/1	:	23/35	)
(	Plus de 5 ans		:	3/6	:		:		:	3/6	)
(	TOTAL		:	28/41	:	1/9	:	2/3	:	31/53	)
(			:		:		:		:		)

Si l'on compare ces résultats à ceux du groupe I, on remarque que si la fréquence globale d'anémies est sensiblement la même :

- groupe II : 58,5 % (31 sur 53) ;
- groupe I : 61 % ;

la répartition des malades n'est pas semblable :

Dans le groupe II :

- . les neuroblastomes rétropéritonéaux présentent une anémie plus fréquemment que les thoraciques (S ++, alors que S - pour le groupe I) ;
- . on ne peut, en raison du trop petit nombre de cas, mettre en évidence une différence, parmi les enfants de moins d'un an, entre ceux présentant un syndrome de Pepper et les autres (S + dans le groupe I) ;
- . par ailleurs, on ne peut dégager de différence statistiquement significative entre la fréquence de l'anémie chez les enfants de moins d'un an, qu'il s'agisse ou non de syndrome de Pepper, par rapport aux enfants de 1 à 5 ans (S -).

B - Corrélations de l'anémie avec les taux urinaires de catécholamines (VMA et HVA).

Les résultats sont présentés ci-dessous. Les catégories de malades sont les mêmes que pour le groupe I (pour 3 observations, nous ne disposons pas de dosages au début).

(	:	:	:	)
(	:	Nombre :	Anémie :	pas
(	:	total :	:	d'anémie)
(	:	:	:	)
(Catégorie 1 (-)	:	5	:	2
(	:	:	:	3
(	:	:	:	)
(Catégorie 2	:	39	:	26
(	:	:	:	13
(	:	:	:	)
(En distinguant	:	31	:	20
(les	:	:	:	11
(métabolites	:	:	:	)
(	:	37	:	26
(	:	:	:	11
(	:	:	:	)
(Catégorie 3 (+++)	:	6	:	2
(	:	:	:	4
(	:	:	:	)

Les effectifs sont ici trop faibles pour que l'on puisse faire une étude statistique valable. Remarquons cependant que, contrairement au groupe I, les neuroblastomes dont l'élimination urinaire de catécholamines est très élevée (catégorie 3) ne semblent pas plus souvent anémiques que les autres. Nous avons d'ailleurs déjà vu que les quatre enfants présentant un syndrome de Pepper, qui entrent dans cette catégorie, ne sont pas anémiques.

C - Rapports de l'anémie avec les métastases

1° Avec un envahissement métastatique de la moelle osseuse

Deux malades qui n'ont ni myélogramme interprétable, ni examen radiologique du squelette, au début de leur évolution, ont été écartés.

Sur 51 neuroblastomes :

a) 38 ont une étude radiologique du squelette et un myélogramme qui vont dans le même sens :

- 19 fois : pas de métastase osseuse radio-visible, ni de cellule tumorale sur les myélogrammes.

10 de ces enfants présentent cependant une anémie.

- 19 fois : métastases osseuses, généralement multiples, et moelle envahie de cellules malignes. La plupart de ces malades (16) sont anémiques.

b) On retrouve 12 discordances :

- 5 fois : pas d'image radiologique évocatrice, mais la moelle est envahie (obs. n° 38, 43, 44, 46, 50).

Remarquons que dans 2 de ces 5 cas, il surviendra des métastases osseuses visibles sur les radiographies au cours de l'évolution (obs. n° 43 et 50).

- 7 fois : métastases osseuses radiologiques, mais pas d'envahissement métastatique de la moelle osseuse sur les premiers frottis (obs. n° 3, 4, 13, 26, 29, 36 et 37). Chez 4 de ces 7 enfants, les prélèvements ultérieurs vont permettre de mettre en évidence des cellules métastatiques dans la moelle osseuse (obs. n° 4, 29, 36 et 37).

c) Pour une observation nous n'avons pas d'étude radiographique du squelette mais la moelle est cytologiquement envahie par des neuroblastes (obs. 53).

Au total, les rapports de l'anémie avec l'envahissement métastatique osseux sont les suivants :

(	:	:	)
(	:	Envahissement	Pas d'envahissement
(	:	métastatique	métastatique
(	:	:	)
(	Anémie initiale :	21	: 10
(	:	:	)
(	Pas d'anémie :	11	: 9
(	:	:	)

Il n'y a pas ici de différence statistiquement significative entre les neuroblastomes avec et ceux sans métastases ^{médullaires} (S -, alors que S +++ dans l'étude rétrospective).

On ne peut cependant en déduire l'absence de rapport entre l'anémie et les métastases osseuses, mais deux faits sont frappants :

- il existe 11 neuroblastomes avec envahissement médullaire qui ont plus de 9 g d'hémoglobine pour 100 ml ;

- et, à l'inverse, 10 neuroblastomes avec une anémie inférieure à 9 g d'hémoglobine pour 100 ml, qui ne présentent pas d'envahissement métastatique de la moelle osseuse.

2° Avec les métastases hépatiques

a) Les syndromes de Pepper :

Aucun des 4 enfants du groupe II présentant un syndrome de Pepper n'est anémique (obs. n° 25, 39, 46 et 53). Ce fait est en opposition avec les résultats du groupe I. Sur un si petit nombre de cas, il est bien entendu impossible de conclure.

b) Métastases hépatiques n'entrant pas dans le cadre des syndromes de Pepper :

Dans le groupe II, les neuroblastomes avec métastases hépatiques, à l'exclusion des syndromes de Pepper, ont plus souvent une anémie que les autres (S ++, alors que S - dans le groupe I).

Sur 11 neuroblastomes de ce type, 10 présentent une anémie (obs. n° 1, 2, 12, 13, 14, 26, 37, 40, 51, 55).

Signalons que, alors que pour ces 10 enfants anémiques les métastases hépatiques, volumineuses, avaient été découvertes à l'examen clinique, pour celui sans anémie, il s'agit d'un nodule isolé du foie, découvert lors d'une exploration chirurgicale (obs. n° 23).

3° Avec les métastases ganglionnaires

a) A distance :

Sur 12 cas, 8 présentent une anémie.

b) Loco-régionales :

Pour 20 neuroblastomes rétropéritonéaux, il n'a pas été pratiqué de lymphographie dès le début.

Sur 33 observations :

- Métastases loco-régionales : 29 ; anémies : 18 ;

- 4 enfants n'ont pas de métastase ganglionnaire loco-régionale et aucun est anémique. Parmi eux, 3 n'ont aucune métastase

(obs. n° 15, 32, 33), le quatrième semble également porteur d'un neuroblastome non métastatique, mais a été insuffisamment exploré pour que l'on puisse l'affirmer avec certitude (obs. n° 52).

Notons qu'il n'y a que 4 observations de malades avec métastases ganglionnaires loco-régionales certaines sans aucune autre métastase, en particulier sans envahissement osseux, et qu'un seul de ces enfants présente une anémie (obs. n° 18, 19, 41 et 47).

4° Fréquence de l'anémie dans les neuroblastomes métastatiques

Sur 45 neuroblastomes métastatiques, 28 (62 %) présentent une anémie.

Sur 8 neuroblastomes non métastatiques, 3 (32 %) présentent une anémie.

Là encore, contrairement au groupe I, il n'apparaît pas de différence statistiquement significative entre les neuroblastomes métastatiques et les non métastatiques (S -).

Nous pouvons faire deux remarques :

a) Il y a beaucoup moins de neuroblastomes non métastatiques dans le groupe II que dans le groupe I.

b) Sont considérés comme métastatiques, 4 neuroblastomes qui ne présentent que des métastases ganglionnaires loco-régionales. Dans l'étude rétrospective, la plupart des malades n'avaient pas de lymphographie au début et nous n'avons pris en considération que les métastases ganglionnaires à distance. Si dans le groupe II nous considérons comme non métastatique les 4 neuroblastomes avec seulement des métastases ganglionnaires loco-régionales, il apparaît que l'anémie est plus fréquente dans le groupe des neuroblastomes métastatiques (S +).

D - Rapports de l'anémie initiale avec l'évolution du neuroblastome

Pour les malades du groupe II, le recul est le plus souvent très faible, presque toujours inférieur à 12 mois.

Parmi les enfants en vie, on peut distinguer :

- ceux qui vont cliniquement bien, sans métastases, dont les taux d'excrétion urinaire des catécholamines sont revenus à la normale ;

- et ceux qui sont encore en évolution.

Dans l'ensemble :

Sur 28 décédés, 21 (75 %) présentaient une anémie dès le début ;

Sur 25 vivants,

- . 8 vont bien (obs. n° 11, 15, 17, 23, 32, 33, 41, 52) et parmi eux 2 (25 %) avaient une anémie initiale ;
- . 17 sont en évolution, dont 8 (47 %) avaient une anémie initiale.

Nous avons résumé les rapports de l'évolution avec l'anémie et les métastases dans un tableau :

(	:	:	:	:	)
(	: Nbre	: Décédés	: Vivants en	: Vivants	)
(	: total :	:	: évolution :	: vont bien	)
(-----)	:	:	:	:	)
(Anémique et métastatique	: 27	: 18	: 8	: 1	)
(-----)	:	:	:	:	)
(Anémique, non métastatique	:	:	:	:	)
((+ 1 cas avec métastases ggl.	: 4	: 3	:	: 1	)
(loco-régionales)	:	:	:	:	)
(-----)	:	:	:	:	)
(Non anémique, métastatique	: 14	: 5	: 8	: 1	)
(-----)	:	:	:	:	)
(Non anémique, non métastatique:	:	:	:	:	)
((+ 3 cas avec métastases ggl.	: 8	: 2	: 1	: <u>5</u>	)
(loco-régionales).	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	)

Les effectifs sont ici trop faibles pour que l'on puisse faire une étude statistique. On peut seulement préciser que la fréquence de l'anémie est plus grande chez les enfants décédés (75 %) que chez les enfants vivants qui vont bien (25 %) (S +).

E - En conclusion

1° Il apparaît, dans le détail, des différences importantes entre les deux groupes de malades.

On doit cependant remarquer :

- que l'étude rétrospective porte sur deux fois plus de malades, ce qui rend plus souvent possible une étude statistique ;
- que les méthodes hématologiques sont différentes dans les deux groupes. La caractérisation des enfants anémiques n'est donc pas rigoureusement la même ;
- que les neuroblastomes du groupe II sont, dans l'ensemble, plus graves ; les enfants de plus d'un an sont proportionnellement plus nombreux, comme les formes métastatiques.

2° Les notions les plus certaines que l'on puisse dégager sont les suivantes :

- L'anémie existe dès le début de l'évolution dans environ 60 % des neuroblastomes (61 % sur 94 malades du groupe I, 58, 5 % sur 53 malades du groupe II).

- L'envahissement métastatique de la moelle osseuse et l'anémie ne sont pas constamment liés.
- L'anémie est particulièrement fréquente dans les formes graves de pronostic défavorable.

II - EVOLUTION DE L'ANEMIE

L'appréciation de l'évolution de l'anémie est faussée par plusieurs sortes d'évènements.

1° Les transfusions

Elles sont, par nécessité, extrêmement fréquentes, mais d'une faible efficacité.

Quatre exemples d'évolution du taux d'hémoglobine par rapport aux transfusions (tableau VIII) :

Observation n° 1 : l'hémoglobine passe de 7 à 8,45 g/100 ml en 8 jours, malgré 350 ml de culot globulaire, chez un enfant de 18 kg.

Observation n° 9 : Sur une durée de 37 jours, l'hémoglobine oscille entre 7 et 9 g/100 ml, malgré 11 transfusions (1 420 ml de culot globulaire, 300 ml de sang frais). Enfant pesant 14 kg.

Observation n° 10 : En 10 jours, le taux d'hémoglobine passe de 5,5 à 11 g/100 ml grâce à 4 transfusions (550 ml de culot globulaire), puis rechute à 8,9 g. Nourrisson de 8,500 kg.

Observation n° 14 : Enfant de 12 kg. Malgré 400 ml de culot globulaire, l'hémoglobine chute de 7,7 à 5,5 g/100 ml en 8 jours, puis remonte après encore 350 ml de culot globulaire, à 11,3 g.

Ces quatre malades ne présentaient ni saignement extériorisé, ni de signe d'hémorragie aiguë. Leur bilirubinémie totale était respectivement de 6,7, 5 et 4 mg par litre.

2° Les chimiothérapies

Les drogues employées sont certes parfois cytopéniantes, mais sans action élective sur la lignée rouge. Elles entraînent essentiellement des leucopénies ou des thrombopénies (10, 39, 46). Il faut préciser qu'aux doses utilisées, en particulier dans les neuroblastomes

en voie de guérison traités par des injections hebdomadaires alternées de Vincristine-cyclophosphamide, ces chimiothérapies peuvent être administrées pendant des mois, sans aucune répercussion hématologique (c'est le cas pour les 8 malades de notre série qui sont vivants et vont bien (obs. n° 11, 15, 17, 23, 32, 33, 41, 52).

Néanmoins, il est au moins possible sinon probable que sur une moelle partiellement envahie ou sur une lignée érythroblastique anormale, la chimiothérapie a un rôle aggravant.

3° La radiothérapie

L'irradiation porte généralement sur de petits volumes, ou n'intéresse que peu de territoires hématopoiétiques dans le cas d'une radiothérapie abdominale.

Cependant, il faut souligner que chez un nourrisson ou un petit enfant, l'irradiation, par exemple du bassin et des membres inférieurs pour métastases osseuses, représente l'exclusion d'un important volume hématopoiétique ; mais d'autre part, on peut penser que la valeur fonctionnelle d'une moelle osseuse envahie en partie ou en totalité de cellules tumorales, n'est guère importante.

4° Enfin, à la période terminale,

la fréquence vraisemblable des saignements intra-tumoraux, l'anorexie absolue habituellement observée et les carences d'apports qu'elle entraîne, font qu'il est difficile d'interpréter l'anémie à ce stade évolutif.

Malgré ces réserves préliminaires, nous avons tenté de schématiser les évolutions hématologiques le plus souvent rencontrées.

Un premier groupe concerne 20 enfants anémiques d'emblée et qui le restent tout au long de l'évolution, sauf 5 dont le chiffre d'hémoglobine remonte transitoirement au-dessus de 9 g/100 ml sous l'influence de transfusions répétées.

Sur ces 20 malades, 17 sont décédés (obs. n° 1, 2, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16, 21, 24, 26, 27, 28, 40, 42 et 51) et 3 sont vivants mais en évolution (obs. n° 13, 37, 49).

Le deuxième groupe est constitué par 12 enfants qui présentent une anémie au début, qui va se réparer au cours de l'évolution et qui ne rechutera pas.

- 2 sont vivants et vont bien (obs. n° 11 et 17). L'un est le seul enfant de notre série, franchement anémique au début, ayant bénéficié d'une exérèse tumorale complète à la suite de laquelle, en même temps que les taux des catécholamines urinaires reviennent à la normale, l'anémie disparaît (obs. n° 11).

- 5 sont vivants mais encore en évolution (obs. n° 6, 36, 50, 54, 55).

- 5 sont décédés (obs. n° 19, 20, 22, 30, 45) mais 3 d'accidents intercurrents (un d'accident post-opératoire (obs. n° 19), deux de pneumopathies (obs. n° 22 et 45)).

Un troisième groupe comprend 18 neuroblastomes jamais anémiques :

- 6 sont vivants et vont bien (obs. n° 15, 23, 32, 33, 41, 52) ;

- 8 sont vivants en évolution (obs. n° 38, 39, 43, 46, 47, 48, 53 et 56) ;

- 4 sont décédés (obs. n° 4, 18, 25, 34), mais deux d'accidents particuliers (septicémie, syndrome de coagulation intravasculaire (obs. n° 25 et 34)).

Quatrième groupe : 5 enfants, non anémiques au début, le deviennent au cours de l'évolution. Deux sont décédés (obs. n° 3 et 8), 3 vivants mais en évolution (obs. n° 29, 35, 44).

Enfin, un enfant sans anémie, opéré d'emblée, est décédé d'accident post-opératoire immédiat (obs. n° 31) ; 3 observations (n° 50, 54 et 55) concernent des neuroblastomes dont l'anémie notée au début est réparée, mais dont le recul est trop court pour que l'on puisse juger de l'évolution exacte.

Ces résultats confirment qu'il existe un rapport entre l'anémie et la gravité du neuroblastome.

19 sur 23 neuroblastomes qui meurent de leur tumeur ont une anémie d'emblée ou lors de la période terminale.

6 autres enfants décédés d'une cause non directement liée à l'évolution de leur maladie, sont morts sans anémie terminale.

Sur 8 enfants vivants que nous considérons en voie de guérison complète, 6 n'ont jamais été anémiques et 2 ont vu leur anémie initiale se réparer au cours de l'évolution.

En conclusion :

L'anémie fait partie du tableau de certains neuroblastomes chez qui elle est présente dès le début. Elle se modifie peu au cours de l'évolution. Ces neuroblastomes avec anémie ont un pronostic particulièrement sombre.

III - ETUDE HEMATOLOGIQUE DES MALADES

DU GROUPE II

A - Données de l'hémogramme pratiqué à l'entrée

1° Taux d'hémoglobine (exprimé en g/100 ml de sang)

écarts : 4,2 à 14,6

moyenne : 8,8 (pour 56 cas)

médiane : 8,8

2° Nombre d'hématies par mm³ de sang

écarts : 2 010 000 à 4 740 000

moyenne : 3 314 000 (pour 51 cas)

médiane : 3 375 000

3° Charge corpusculaire moyenne en hémoglobine

écarts : 21 à 36 %

moyenne : 29,3 % (pour 48 cas)

médiane : 30 %

4° Volume corpusculaire moyen (en microns cubes)

écarts : 74 à 109

moyenne : 92 (pour 47 cas)

médiane : 92

5° Morphologie des hématies sur lame

Sur les frottis sanguins, il n'y a pas d'anomalie remarquable, ni spécifique.

L'anisocytose est fréquente, avec présence de quelques macrocytes dont rend compte le VCM.

La poïkilocytose est modérée, sans grande dystrophie. Il n'y a pas d'image de fragmentation globulaire.

L'hypochromie est souvent frappante, avec présence de nombreux annulocytes.

Une érythroblastémie modérée, excédant rarement 5 % des éléments blancs, est parfois rencontrée.

6° Taux de réticulocytes (exprimé en nombre absolu par mm³ de sang)

écarts : 2 500 à 460 000

moyenne : 103 500 (pour 41 cas)

médiane : 90 000.

7° Nombre de leucocytes par mm³ de sang

écarts : 1 450 à 20 000

moyenne : 8 500 (pour 55 cas)

médiane : 8 200

8° Nombre de plaquettes par mm³ de sang

écarts : 34 000 à 880 000

moyenne : 303 000 (pour 54 cas)

médiane : 285 000

B - Etude de la moelle osseuse

1° Cytologique

a) La richesse cellulaire

Elle est très variable, allant de la moelle extrêmement riche au frottis désertique, notamment lorsqu'il existe un envahissement métastatique. Parfois même, les ponctions, bien que répétées dans des territoires différents, ne permettent pas de ramener d'élément médullaire.

b) Le pourcentage d'érythroblastes varie beaucoup d'un malade à l'autre, et chez un même malade, au cours de l'évolution.

Non calculable en cas d'envahissement total par des neuroblastes, il peut être dans les limites physiologiques (de 8 à 30 % (42)), mais aussi supérieur à ces taux, atteignant souvent plus de 40 %, parfois 60 % et plus des éléments nucléés médullaires.

c) Fréquence de l'érythroblastose et corrélations avec l'anémie

Parmi les 56 enfants, 10 ont un envahissement médullaire total tout au long de leur évolution et on n'a pas pu, chez eux, pratiquer un décompte d'érythroblastes (et de même chez un malade dont la ponction médullaire n'a ramené que du sang).

Sur 45 neuroblastomes pour lesquels ont pu être établis des pourcentages d'érythroblastes, nous avons retrouvé chez 29 enfants (donc dans 64 % des cas) des taux dépassant 30 %.

Ces pourcentages s'observent sur des moelles généralement riches ou très riches.

L'érythroblastose médullaire se rencontre habituellement chez des enfants anémiques (24 sur 29).

Nous avons revu, pour essayer de confirmer ces faits, les myélogrammes de malades de l'étude rétrospective pour lesquels avait été noté plus de 30 % d'érythroblastes. On a ainsi retrouvé 18 neuroblastomes avec des taux d'érythroblastes variant de 32 à 84,5 %, dont 7 avec plus de 50 %. 13 présentaient une anémie.

d) Rapports de l'érythroblastose avec l'envahissement métastatique de la moelle (d'après les 29 observations du groupe II).

Dans 10 cas, un envahissement métastatique partiel coexiste avec l'érythroblastose.

Pour 8 malades, un envahissement médullaire par des neuroblastes a été observé précédemment, ou sera mis en évidence lors des examens suivants.

Chez 11 enfants, on n'a jamais observé de neuroblaste sur les frottis de moelle successifs.

e) Erythroblastose et réticulocytes

Contrairement à ce qu'on pourrait attendre, très souvent, l'érythroblastose médullaire importante contraste avec une réticulopénie périphérique.

Nous avons représenté sous forme de tableau (tableau IX) quelques cas typiques.

f) Anomalies de la lignée érythroblastique

Certains érythroblastes nous ont paru particuliers et nous avons groupé sous le terme dystrophie une série d'anomalies non spécifiques :

- La macroblastose est fréquente mais n'atteint jamais la totalité des érythroblastes. La série macroblastique est souvent plus importante que la série normoblastique. Il s'y associe, rarement, des mégalo blasts vrais.

Ces macroblastes :

- ont un noyau à chromatine très dense et très vermiculée ;
- dont la position est souvent excentrée, "pseudo-plasmocytaire".
- Il est souvent entouré d'un à trois halos de décoloration cytoplasmique plus marqués que normalement.
- Dans les érythroblastes polychromatophiles et acidophiles, le noyau est souvent bilobé, en trèfle ou fragmenté, avec formation de corps de Jolly (photo 1).
- Des érythroblastes basophiles à 2 ou parfois 3 noyaux sont assez fréquents (photo 2)

Le cytoplasme est volontiers mal limité, déchiqueté, et l'ensemble de la cellule perd son caractère arrondi habituel. Il existe de fréquents pseudopodes (photo 3).

- Les anomalies de la série granuleuse, qui se rencontrent dans les anémies mégalo-blastiques, sont inconstantes ; chez certains malades, à la macroblastose s'associe la présence de quelques myélocytes et métamyélocytes de grande taille et des polynucléaires plurisegmentés.

- A ces anomalies morphologiques se joignent en règle des troubles de la maturation, plus marqués dans la série macroblastique mais n'épargnant pas complètement la série normoblastique.

Les éléments à cytoplasme acidophile sont rares, contrastant avec le grand pourcentage d'érythroblastes polychromatophiles. Le noyau peut devenir pycnotique sans que le cytoplasme ne devienne franchement acidophile (photo 4).

- Au total, ces anomalies ne semblent guère différentes de celles décrites au cours de toutes les affections entraînant une réaction érythroblastique (5).

2° Histologique

29 biopsies médullaires ont été pratiquées chez 23 malades.

a) Le prélèvement, effectué au niveau de la crête iliaque postérieure, n'a jamais eu lieu dans une zone de métastase osseuse radiologiquement visible, donc ostéolytique, ce qui est du reste confirmé par l'examen histologique. Cependant, un envahissement médullaire osseux par des cellules métastatiques de neuroblastome a été mis en évidence 17 fois.

Il peut s'agir :

- soit d'un envahissement massif, avec disparition quasi-complète, sur les fragments examinés, de la population hématopoiétique normale (photo 5). A ce type de métastase correspond toujours une moelle également totalement envahie en cytologie ;

- soit d'un envahissement partiel, avec présence au sein d'une moelle richement cellulaire, de neuroblastes groupés en îlots (photo 6), et dessinant parfois des rosettes caractéristiques.

La concordance entre la cytologie et l'histologie est pratiquement constante.

En effet, 15 fois un envahissement métastatique mis en évidence en histologie correspond à des myélogrammes envahis de sympathoblastes.

Sur l'ensemble des 29 biopsies de moelle, on ne relève que trois discordances :

Observations n° 4 et 29 : envahissement partiel en histologie, nul en cytologie ;

Observation n° 50 : moelle non envahie en histologie, mais présence de neuroblastes en cytologie.

b) Les examens histologiques ont permis de confirmer la richesse cellulaire habituellement observée sur les frottis de moelle osseuse.

Sur les coupes histologiques, la densité, le plus souvent normale, et parfois très grande, en cellules hématopoïétiques (photo 6) correspond avec la richesse notée en cytologie.

Ainsi, l'érythroblastose médullaire que nous avons signalée correspond bien à une augmentation du nombre d'érythroblastes et ne peut pas être due à l'aspiration préférentielle des éléments de la lignée rouge au sein d'une moelle fibreuse.

c) L'étude histologique a cependant retrouvé 6 fois des aspects de moelle fibreuse. Cette fibrose, caractérisée par l'apparition d'un réseau réticulinique néoformé, peut être soit discrète, débutante, soit très intense. Mais dans tous les cas, ces aspects correspondent à des moelles envahies, tant en histologie où l'envahissement est soit partiel en îlots, soit massif, qu'en cytologie où on note à chaque fois un envahissement total.

C - Bilan du fer

1° Sidérémie

Les taux de fer sérique, au début de l'évolution et à distance de transfusions, est,

en moyenne de 75 gamma/100 ml (sur 36 cas)

écarts : 20 à 140 gamma/100 ml

médiane : 70 gamma/100 ml.

2° La capacité de saturation en fer du sérum

n'a été étudiée que dans 18 cas (tableau X)

- capacité totale de fixation de la sidérophiline,

écarts : 240 à 410 gamma/100 ml

moyenne : 360 gamma/100 ml

- pourcentage de saturation de la sidérophiline,
écarts : 5 à 46 %
moyenne : 21 %.

La sidérémie au même moment pour ces 13 malades est en moyenne de 77 gamma et le taux d'hémoglobine varie de 6 à 13,1 g, moyenne : 9,5 g/100 ml.

3° Sidéroblastes

Les sidéroblastes ont été comptés 26 fois chez 20 malades dont la moelle était non ou partiellement envahie.

Moyenne : 13 %
écarts : 2 à 74 %
médiane : 9 %.

Les taux sont donc généralement au-dessous de la normale ou à la limite inférieure (normale : 10 à 70 % (42)).

Il n'y a jamais de dépôt de fer extra-cellulaire.

Par ailleurs, les colorations de Perls faites sur des frottis de moelle totalement envahies ont montré l'absence de fer extra ou intra-cellulaire.

Enfin, sur les biopsies de moelle, les colorations de Perls, systématiquement pratiquées, n'ont jamais montré d'accumulation de fer au niveau de la moelle osseuse. On sait la difficulté de mettre en évidence les sidéroblastes en histologie, et nous n'avons donc pu confirmer les résultats cytologiques.

4° Les résultats biochimiques, cytologiques ou histologiques montrent qu'il ne semble pas exister de perturbations importantes du métabolisme du fer. Ils n'évoquent jamais une anémie de type sidéro-achrestique, mais sont plutôt en faveur d'une composante ferriprive dans le mécanisme de l'anémie.

Cette carence martiale peut s'expliquer d'une part par des pertes sanguines, en particulier par les prélèvements répétés pour examens, et aussi par d'éventuels saignements intra-tumoraux, d'autre part, par une carence d'apport chez des enfants qui présentent des troubles digestifs consécutifs à l'irradiation abdominale.

D - Bilirubinémie totale (tableau XI)

Il n'a jamais été retrouvé d'hyperbilirubinémie. Sur 25 dosages, les taux varient de 2 à 12 mg/l.

moyenne : 5,3 mg ; médiane : 5 mg.

Les dosages d'hémoglobine effectués au même moment montrent des taux variant de 5 à 12,5 g/100 ml (moyenne : 8,3).

E - Dosages des activités folinique et vitaminique B₁₂ du sérum (*)

Ils n'ont été réalisés que chez 8 malades.

Les résultats sont présentés en annexe (tableau XII) et comparés aux taux d'hémoglobine et à l'aspect morphologique des érythroblastes.

Les taux d'acide folinique ne sont pas très élevés, rarement (deux fois) en-dessous de la limite inférieure de la normale, non corrélés avec l'anémie.

Les taux de vitamine B₁₂ sont dans les limites de la normale.

F - En conclusion

L'anémie des neuroblastomes est souvent profonde,
- modérément hypochrome ou normochrome ;
- assez souvent mais non constamment hyposidérémique, avec des taux de sidéroblastes généralement bas ;
- parfois macrocytaire ;
- très habituellement arégénérative, le taux des réticulocytes se situant le plus fréquemment en-dessous de 120 000 par mm³ ;
- sans caractère hémolytique évident ;
- la moelle, dans les cas où elle n'est pas totalement envahie par des cellules malignes, est riche, tant en cytologie qu'en histologie.

Elle est souvent très riche en érythroblastes et ces cellules sont anormales. Il existe des anomalies morphologiques des érythroblastes, avec à côté d'une lignée normoblastique une lignée macroblastique, et des troubles de maturation.

- Ce tableau hématologique évoque en premier lieu une dysérythropoïèse et c'est pour essayer de mieux préciser le mécanisme de cette anémie à moelle riche et érythroblastique avec réticulocytopénie, que nous avons eu recours aux explorations isotopiques par le fer radioactif.

... / ...

(*) Nous remercions le Docteur NAVARRO, qui a bien voulu effectuer ces dosages.

IV - ETUDE DYNAMIQUE DE L'ERYTHROPOIESE

PAR LE RADIOFER 59

Cette étude a pu être menée chez 6 enfants (obs. n° 2, 13, 27, 28, 29 et 45). Pour le malade n° 45 nous avons pu également calculer la durée de vie des hématies par le chrome 51. Les résultats des tests au fer sont résumés dans le tableau XIII.

Quelques courbes parmi les plus intéressantes figurent en annexe (tableaux XIV à XVIII).

A - Résultats

1° Chez 5 malades (obs. n° 2, 13, 27, 28 et 29), le test au ^{59}Fe met en évidence une aplasie médullaire plus ou moins profonde.

Cette aplasie est démontrée par :

- une sortie de fer du plasma inférieure à la normale (période de la première exponentielle d'épuration plasmatique longue et renouvellement plasmatique du fer bas).
- une incorporation du fer radioactif dans l'hémoglobine inférieure à la normale.

Les courbes de comptages externes confirment la faible érythropoïèse médullaire et montrent une accumulation de fer dans le foie, principal réservoir de stockage du fer dans l'organisme.

Il est, de plus, à signaler que chez ces cinq enfants des irrégularités significatives de la courbe d'épuration plasmatique suggèrent une discrète érythropoïèse inefficace.

2° Le test au fer réalisé chez l'enfant n° 45 est très différent.

a) L'érythropoïèse est chez cet enfant très active ainsi qu'en témoignent :

- l'épuration plasmatique du ^{59}Fe rapide ;
- le renouvellement du fer plasmatique très élevé ;
- l'incorporation globulaire élevée.

b) La courbe d'épuration plasmatique de ce malade comporte des irrégularités très marquées témoignant probablement d'une érythropoïèse inefficace assez intense.

c) De plus, la courbe d'incorporation globulaire ne reste pas en plateau, ce qui suggère, soit une hyperhémolyse, soit un saignement

intense, soit un raccourcissement vrai de la durée de vie des hématies, soit l'association de ces mécanismes.

d) La mesure de la durée de vie des hématies par le ^{51}Cr a montré un très net raccourcissement puisque la demi-vie des hématies marquées est de 4 jours (normale = 30 ± 3 jours).

e) Il n'a malheureusement pas été possible de réaliser chez lui des comptages externes lors de l'étude par le ^{51}Cr .

f) Les courbes de comptages externes pratiquées lors du test au ^{59}Fe montrent une accumulation du fer radioactif dans la rate. Cette observation est cependant insuffisante pour conclure à une hyperhémolyse splénique et ne peut remplacer les comptages externes d'un test au ^{51}Cr .

En effet, de semblables courbes de comptages externes peuvent correspondre à une érythropoïèse inefficace, soit par avortement intra-médullaire des éléments les plus âgés de la lignée érythrocytaire, soit par livraison au sang périphérique d'hématies non viables. Dans ces deux cas, il est effectivement concevable que des débris érythrocytaires se fixent dans la rate.

B - Discussion

1° Enfants pour lesquels on a pu mettre en évidence une aplasie médullaire (obs. n° 2, 13, 27, 28, 29).

a) Ces 5 malades ont tous des métastases osseuses radiologiques multiples, sauf l'observation n° 29 qui présente une métastase unique au niveau de l'os temporal. Cet enfant est d'ailleurs le seul parmi les malades explorés par le radiofer 59, atteint d'un neuroblastome non anémique.

b) Les valeurs hématologiques périphériques au début du test ne peuvent être prises en considération car tous ces enfants ont été polytransfusés pour permettre la réalisation de l'examen.

Signalons toutefois le faible taux de réticulocytes habituellement observé : écarts : 11 500 à 141 500/mm³
moyenne : 63 650/mm³.

c) Les sidérémies au début de l'épreuve, malgré le grand nombre de transfusions, sont cependant souvent basses :

écarts : 23 à 110 microgrammes/100 ml
moyenne : 65 microgrammes/100 ml.

d) Les aspects cytologiques et histologiques médullaires ne sont pas identiques d'un malade à l'autre.

Observation n° 2

En cytologie : - moelle très riche ;
(au début - mégacaryocytes très nombreux ;
du test) - érythroblastes : 71,5 % avec présence de deux lignées,
normoblastique (38,5 %) et macroblastique (33 %). Blo-
cage de maturation (1 % d'érythroblastes acidophiles
pour 44,5 % d'érythroblastes polychromatophiles).
Dysmorphie des éléments peu marquée.
- Pas d'envahissement par des cellules malignes, mais
il faut préciser qu'un myélogramme fait 8 jours avant
le test était partiellement envahi par des neuroblastes.

En histologie - moelle très richement cellulaire, comportant de nombreux
(biopsie mégacaryocytes.
pratiquée 1 - Présence de petits ilots cellulaires certainement
mois avant extrinsèques évocateurs de métastase de neuroblastome.
le test.

Observation n° 13

En cytologie - moelle très riche ;
(au cours - nombreux mégacaryocytes ;
du test) - érythroblastes : 43,5 %, avec présence de deux lignées
normoblastique (13 %) et macroblastique (30,5 %).
Anomalies morphologiques nettes. Blocage de maturation
au stade polychromatophile (3 % d'érythroblastes acido-
philes pour 30,5 % d'érythroblastes polychromatophiles).
- Aucune cellule tumorale ; les myélogrammes successifs
n'ont jamais été envahis d'éléments métastatiques chez
ce malade.

Il n'a pu être pratiqué de biopsie médullaire.

Observation n° 27

En cytologie :
Au début du test : - le myélogramme est riche mais envahi à 100 % par
des neuroblastes isolés ou groupés en placards.

6 jours avant le test : - moelle pauvre ;
- partiellement envahie de cellules tumorales ;
- érythroblastose franche (59 %). Quelques éléments sont
macroblastiques. Anomalies de maturation, avec prati-
quement pas d'érythroblastes acidophiles, et asynchrone
de maturation nucléo-plasmatique.

En histologie - moelle très richement cellulaire, mais la population
(au début hémato-poïétique normale est massivement remaniée par
du test) une pullulation de cellules arrondies, souvent groupées
en ilots et dessinant parfois quelques pseudo-rosettes.
Ces aspects sont caractéristiques d'une métastase de
neuroblastome, ici particulièrement massive.
Elle suscite une néoformation réticulinique notable.

Observation n° 28

En cytologie - moelle désertique et envahie ;
(au début - les rares éléments observés sont des neuroblastes.
du test)

En histologie - les lacunes médullaires ont une faible densité cellulaire ;
(au cours - elles montrent volontiers un réseau réticulinique néo-
de l'épreuve) formé et même un début de fibrose ;
- il existe des éléments métastatiques isolés ou groupés
en amas.

Observation n° 29

En cytologie - moelle de richesse moyenne ;
(2 semaines - mégacaryocytes présents ;
avant le - pas d'augmentation anormale du nombre d'érythroblastes
test) (27,5 %).
Anomalies morphologiques très discrètes et rares
macroblastes. Maturation normale.
- pas de cellule maligne.
- ce myélogramme est pratiquement identique à celui fait
immédiatement après l'épreuve.

En histologie - moelle assez richement cellulaire au sein de laquelle
(10 jours apparaissent des petits ilots de cellules métastatiques
avant le test) de neuroblastome.
- aucune stroma-réaction.

Ainsi, on est surpris de constater que, alors que les études isotopiques ne montrent pas de différence importante entre ces malades, les aspects cytologiques et histologiques médullaires, eux, diffèrent beaucoup : moelle déserte envahie (obs. n° 28), ou riche envahie (obs. n° 27) ; moelle très riche, érythroblastique et non envahie (obs. n° 13) ; moelle partiellement envahie avec lignée érythroblastique anormale (obs. n° 2) ou pratiquement normale (obs. n° 29).

2° Enfant pour lequel le test au ⁵⁹Fe retrouve une érythropoïèse inefficace (obs. n° 45).

a) Il se différencie des précédents par l'absence de métastase osseuse radiologique.

b) La moelle n'a jamais été envahie de cellules métastatiques.

Le premier myélogramme, pratiqué 4 jours avant l'épreuve, est riche, érythroblastique (44,5 %) ; certains érythroblastes sont macrocytaires (15 %) ; il existe des troubles de maturation avec asynchronisme nucléo-plasmatique et peu d'érythroblastes acidophiles (4 % pour 28,5 % de polychromatophiles).

Le second myélogramme, fait au milieu du test, ne montre pas d'anomalie de la lignée érythroblastique et peut être considéré comme normal. La moelle est richement cellulaire, non envahie de sympathoblastes ;

les érythroblastes sont en pourcentage normal (29 %) et ne présentent pas de caractère anormal.

Il n'a malheureusement pas pu être pratiqué de biopsie médullaire en raison d'un accident de choc au moment de l'anesthésie locale.

c) Ce neuroblastome présente une anémie initiale à 7 g d'hémoglobine/100 ml, mais le taux de réticulocytes, à 190 000/mm³, est relativement inhabituel, plus élevé que pour les autres cas.

d) La sidérémie est à 100 gamma/100 ml.

e) Enfin, on peut remarquer que les taux d'élimination urinaire de VMA et d'HVA sont dans les limites physiologiques, mais par contre, l'excrétion de dopamine est anormalement élevée (mais ceci est également le cas pour l'observation n° 29).

f) Au total, chez cet enfant dont la dynamique érythropoïétique diffère de celle des cinq autres, il semble que l'absence d'envahissement métastatique osseux radiologique et cytologique, soit le principal caractère qui l'oppose par ailleurs.

DISCUSSION

I - Fréquence et type de l'anémie du neuroblastome

L'anémie est signalée par la plupart des auteurs comme un symptôme fréquemment rencontré au cours du neuroblastome, souvent dès le début de la maladie, parfois au premier plan du tableau révélateur. Cependant, rares sont ceux qui se sont penchés spécifiquement sur ce problème.

A - La fréquence de l'anémie est diversement appréciée suivant les auteurs.

- Bachman relève 97 fois une anémie, non chiffrée, parmi les signes inauguraux de la maladie chez 874 malades (1).

- Clark, sur 28 enfants, note dans 36 % des cas une hémoglobine inférieure à 10 g/100 ml (12).

- Hutchinson, dans sa publication de 1907 sur les neuroblastomes surrénaux avec métastase orbitaire, considère qu'une anémie profonde fait partie du tableau clinique ; le nombre des globules rouges est particulièrement bas dans 3 de ses 10 cas (respectivement 1 570 000, 1 400 000 et 2 050 000/mm³) (35).

- Dans la série des 46 malades de Perez, il y a 26 anémiques. Les critères d'anémie sont un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/100 ml chez les enfants de moins de 2 ans, et inférieur à 11 g/100 ml chez les enfants de plus de 2 ans (58).

- Virenque et Gaubert, à propos de 15 cas, signalent 8 anémies, sans préciser leur intensité (72).

- Marquet, dans sa thèse, note que 17 fois sur 30 existait un nombre d'hématies par mm³ inférieur ou égal à 3 millions (44).

- Enfin, Delaquerrière et coll. précisent que dans la moitié des 30 cas qu'ils ont étudiés une pâleur était présente comme signe inaugural (19).

En groupant nos deux séries, soit au total 147 malades, et en considérant comme anémiques les enfants dont le taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 9 g/100 ml ou le nombre d'hématies inférieur ou égal à 3 000 000/mm³, nous trouvons 60 % d'anémie initiale dans le neuroblastome de l'enfant.

Cette fréquence, relativement plus importante que celle retrouvée par les autres auteurs, s'explique peut être par un recrutement de neuroblastomes plus graves, mais cette différence peut aussi être due à la différence des critères hématologiques.

B - Aucun des auteurs n'a, à notre connaissance, tenté de définir précisément le type de l'anémie.

Toutefois, quelques uns notent son caractère normochrome ou hypochrome.

C'est ainsi que Virenque et Gaubert (72), de même que Marquet (44), Jospin (38), Delaquentière et coll. (19), et d'autre part Chaptal qui n'étudie que l'anémie des neuroblastomes avec métastases osseuses (11), signalent que l'anémie est le plus souvent normochrome dans quelques cas de neuroblastome avec atteinte osseuse (63).

Jospin, outre l'hypochromie, remarque, comme nous, la faible efficacité des transfusions et signale dans quelques cas une érythroblastémie.

A partir de notre étude menée sur les malades du groupe II, les principaux caractères de l'anémie du neuroblastome sont les suivants :

- son degré est variable ; elle est parfois intense, inférieure à $2\ 000\ 000$ hématies/mm³ ;
- elle est normochrome ou modérément hypochrome ;
- et s'accompagne assez souvent d'une hyposidérémie.
- Elle est parfois macrocytaire ; une érythroblastémie modérée peut se rencontrer.
- Surtout, c'est une anémie arégénérative, avec des taux de réticulocytes dépassant rarement $120\ 000$ /mm³ ;
- Il n'y a pas de caractère hémolytique évident.

La moelle osseuse, en dehors des cas où elle est totalement envahie de cellules métastatiques :

- est riche, tant en cytologie qu'en histologie où, par ailleurs, on ne met pas en évidence de fibrose (celle-ci n'est retrouvée qu'en cas d'envahissement total) ;
- est souvent érythroblastique ;
- les érythroblastes présentent fréquemment des anomalies morphologiques et des troubles de maturation.

Ces anomalies médullaires ont déjà été signalées par quelques auteurs :

- Delmotte cite un cas de réaction érythroblastique, pseudo-biermérianne, sans envahissement métastatique (20) ;

- Olmer et Muratore signalent également l'érythroblastose médullaire (54) ;

- Chaptal et coll. précisent que l'on peut observer des images de "moelle initative" avec érythroblastose, éosinophilie et plasmocytose (11). Nous n'avons, pour notre part, jamais observé ces aspects de "moelle initative" classiquement considérés comme fréquents au cours des cancers ostéo-métastatiques (49).

- Marquet a rapporté les résultats des myélogrammes pratiqués chez 30 enfants porteurs de neuroblastomes. Il relève 5 fois une érythroblastose importante, non chiffrée, qui, dans deux cas, s'accompagne de troubles de la maturation. Dans une autre observation, il signale l'aspect macroblastique des érythroblastes (44).

II - Pathogénie de l'anémie

Il convient de mettre à part le cas de l'anémie dite schizocytaire ou "microangiopathique", due à une coagulation intra-vasculaire diffuse (4). Nous en avons observé 4 cas sur l'ensemble de nos malades. Cette éventualité est connue au cours du neuroblastome, comme d'ailleurs dans tout cancer (3, 27, 47).

En dehors de cette étiologie particulière, la pathogénie de l'anémie du neuroblastome, non encore élucidée, ne relève vraisemblablement pas d'un processus univoque mais de l'association à des degrés divers de plusieurs mécanismes.

A - Une hémolyse périphérique chronique

1° On peut déjà l'évoquer devant l'inefficacité des transfusions répétées.

2° Cependant, bien que l'anémie soit parfois profonde, de l'ordre de 5 à 8 g d'hémoglobine/100 ml :

- elle ne s'accompagne jamais d'ictère ;
- ni d'hyperbilirubinémie ;
- et nous n'avons jamais observé d'hémoglobinurie.

3° Seule la diminution de la durée de vie des hématies marquées au chrome 51 peut prouver qu'il existe une destruction accélérée des globules rouges circulants.

Cette épreuve, que nous n'avons pu réaliser que chez un seul enfant (obs. n° 45), a effectivement mis en évidence un important raccourcissement de la durée de vie des hématies marquées.

4° Cette observation unique est insuffisante pour affirmer qu'il existe dans tout neuroblastome une hémolyse périphérique, mais confirme cependant les études qui ont été menées dans d'autres tumeurs malignes.

En effet, si on a décrit des cas d'anémie hémolytique aiguë d'origine cancéreuse (76), classiquement l'hémolyse au cours des maladies malignes est infraclinique (36, 37). L'hémolyse a été confirmée par les tests isotopiques dans des cas d'hématosarcomes (24). Pour Najean et coll., une hémolyse périphérique de type précoce, associée à une hypoplasie érythropoïétique relative et à des troubles de maturation médullaire, est très caractéristique des anémies secondaires aux maladies malignes (51). Une plus grande fragilité de la membrane érythrocytaire pourrait, selon Nogel et Scott, être à l'origine de cette hémolyse (73).

B - Une carence martiale

1° Ce mécanisme peut être suspecté devant :

- l'hypochromie fréquente ;
- les sidérémies et les pourcentages de sidéroblastes souvent bas, ainsi que l'absence de dépôt de fer extra-cellulaire sur les histologies médullaires.

2° Cette carence en fer peut s'expliquer par plusieurs mécanismes, d'ailleurs certainement intriqués.

a) Par un défaut d'apport chez des petits malades anorectiques ;

b) Par une perte sanguine chronique.

Certes, nous n'avons pas observé de saignement extériorisé, hormis dans quelques rares cas d'ecchymoses et de purpura d'origine thrombopénique, mais des saignements intra-tumoraux sont vraisemblables. Ils ne peuvent être mis en évidence directement, mais cette hypothèse repose sur la constatation non exceptionnelle d'une augmentation rapide du volume tumoral coïncidant avec une aggravation de l'anémie. La présence au sein de ces tumeurs, à l'examen anatomopathologique, de zones nécrotiques et de plages hémorragiques plus ou moins anciennes, avec des dépôts de fer souvent importants, vient confirmer cette hypothèse.

Par ailleurs, on sait que des prélèvements sanguins répétés, nécessaires à la surveillance de ces jeunes enfants, peuvent entraîner un déficit en fer notable.

C - Une insuffisance médullaire

De nombreux mécanismes, groupés sous ce terme, peuvent entraîner une érythropoïèse insuffisante.

1° Insuffisance médullaire quantitative

a) Il peut s'agir d'une aplasie vraie, par raréfaction du tissu hématopoïétique normal, d'origine toxique, entraînant une pancytopénie périphérique.

Cette aplasie, liée à la chimiothérapie et (ou) à l'irradiation lorsqu'elle concerne un grand secteur médullaire, peut s'observer mais est, en fait, relativement rare.

Contre ce mécanisme plaident les chiffres de plaquettes et de leucocytes, en moyenne normaux, et surtout l'existence de l'anémie d'emblée, avant toute thérapeutique.

b) Une anémie par myélofibrose peut se discuter chez certains malades.

Cette étiologie peut déjà être suspectée devant des ponctions médullaires répétées infructueuses. Comme nous, Marquet remarque la difficulté fréquente de l'aspiration du suc médullaire (44).

Les études histologiques ont confirmé, chez 6 malades, l'existence d'une fibrose médullaire plus ou moins intense. Cette myélofibrose a toujours été observée chez des neuroblastomes avec envahissement métastatique osseux ; ces moelles fibreuses sont pauvres en éléments hématopoïétiques, mais riches en neuroblastes. Il est probable que cette formation réticulinique traduise une réaction du stroma médullaire aux métastases.

c) Anémie par envahissement métastatique de la moelle osseuse.

+ Les métastases osseuses peuvent être mises en évidence par deux types d'examen :

- les radiographies du squelette ;
- les prélèvements cytologiques ou histologiques de moelle osseuse.

Les résultats de ces investigations sont habituellement concordants. Néanmoins, il existe parfois des divergences, dont il est vraisemblable qu'elles sont dues à l'insuffisance de ces méthodes. La multiplication des prélèvements médullaires, dans l'espace et dans le temps, peut déjà réduire notablement la fréquence de ces discordances.

Dans l'avenir, l'utilisation de méthodes isotopiques permettra vraisemblablement de mieux repérer les métastases osseuses, et

d'en préciser plus exactement leur répartition et leur étendue (17).

+ La plupart des auteurs s'accordent pour évaluer la fréquence de l'envahissement osseux dans le neuroblastome autour de 50 %.

- Delta, sur 31 neuroblastomes, en relève 21 avec une moelle envahie, dont 8 sans métastase radiologique, et 2 avec images radiologiques de métastases osseuses sans envahissement médullaire, soit, au total, 23 neuroblastomes sur 31 avec envahissement métastatique osseux (21).

- Clark retrouve 8 cas, soit 40 % d'envahissement médullaire dont une seule fois sans lésion radiologiquement visible, chez 20 malades explorés (12).

- Etudiant les myélogrammes de 31 neuroblastomes, Goffrey et coll. notent 15 fois un envahissement médullaire. Parmi ces 15 malades, 7 ont simultanément des métastases osseuses radiologiques, et 2 en auront ultérieurement. Ces auteurs pensent que l'envahissement cyto-
logique de la moelle est indépendant des anomalies radiologiques squelettiques (25).

- Marsden et Steward, sur une série de 59 neuroblastomes, évaluent à 50 % la fréquence des métastases osseuses (45)

- alors que Salle, sur 40 malades, l'estime au tiers des cas (63).

- Fortner et coll. rapportent les observations de 133 neuroblastomes. 116 ont eu au moins un myélogramme et ils retrouvent dans 50 cas un envahissement médullaire. D'autre part, sur 71 malades avec métastases osseuses radiologiques, seulement 34 ont une moelle envahie, 30 n'ont pas de cellules métastatiques sur les frottis médullaires et dans 7 cas, il n'a pas été pratiqué de myélogramme (23).

- Marquet signale dans 9 cas à la fois des métastases radiologiques et un envahissement médullaire, dans 7 cas l'absence de métastase tant en cytologie qu'à l'examen radiographique, et dans 9 cas, il note des discordances entre la cytologie et la radiologie (44).

+ Notre étude confirme cette fréquence puisque, globalement, sur 147 malades nous en avons 71 avec envahissement métastatique osseux, en début d'évolution, soit 48 %.

+ Si de nombreux auteurs ont étudié la fréquence des métastases osseuses dans le neuroblastome, très peu ont évalué la fréquence de l'anémie en fonction de ces paramètres.

Pour Chaptal, le retentissement hématologique des métastases osseuses est constant (11).

En rassemblant les malades de nos deux séries :

- Sur 71 neuroblastomes avec envahissement osseux, 54, soit 76 %, sont anémiques ;

- A l'inverse, sur 76 neuroblastomes non ostéo-métastatiques, 34, soit 45 %, présentent une anémie.

L'envahissement métastatique osseux ne paraît donc pas pouvoir être tenu pour seul responsable de l'anémie, et, s'il est logique de penser qu'il puisse exister une anémie par remplacement dans la moelle des érythroblastes par des neuroblastes, ce facteur n'est peut être pas le seul en cause, d'autant que l'anémie coexiste souvent, dans notre expérience et dans celle d'autres auteurs (11), avec des taux normaux de leucocytes et de plaquettes, et enfin, qu'il existe des anémies sans moelle envahie et inversement (36).

2° Insuffisance médullaire qualitative

Ce terme recouvre les anémies par insuffisance de production médullaire mais à moelle cytologiquement et histologiquement riche. Il répond à plusieurs mécanismes physiopathologiques qui ne peuvent être reconnus que par les explorations isotopiques (22, 51).

a) Une seule fois sur six malades explorés par le Fer 59 (obs. n° 45), nous avons mis en évidence une érythropoïèse inefficace due à l'association d'un avortement intra-médullaire et d'une hémolyse précoce.

b) Par contre, chez 5 de nos malades (obs. n° 2, 13, 27, 28 et 29), la cinétique du 59 Fe montre une activité médullaire diminuée.

- Pour 2 enfants (obs. n° 27 et 28), qui ont des moelles cytologiquement et histologiquement pauvres ou désertes en éléments hématopoïétiques, envahies de neuroblastes, et qui montrent un début de fibrose, les résultats du test au fer concordent avec ces aspects ; il s'agit bien dans ces cas, d'insuffisance médullaire quantitative par remplacement cellulaire et myélofibrose.

- Par contre, pour 3 malades (obs. n° 2, 13 et 29), il existe un contraste entre l'évaluation fonctionnelle de la moelle par le Fer 59 et son évaluation cytologique ou histologique.

Force est donc d'évoquer deux hypothèses :

. OU bien les myélogrammes successifs et la biopsie ont ramené des échantillons de moelle riche et érythroblastique, mais il existe ailleurs un envahissement métastatique massif par des neuroblastes, un remplacement cellulaire quantitatif et globalement important de l'ensemble des territoires hématopoïétiques.

. Ou bien il existe une "érythroblastopathie" entraînant une aplasie "cinétique": certains érythroblastes sont hors cycle et ne font pas partie du pool cellulaire normalement en division (62). Dans cette hypothèse, le mécanisme de l'anémie correspondrait au syndrome que Dresch et Robigo nomment "érythropoïèse inefficace mixte avec fausse moelle riche" (22).

Au total, malgré le petit nombre de malades explorés, nous pensons que nous pouvons rejoindre ces auteurs lorsqu'ils concluent :

"l'association d'une hypoplasie érythropoïétique relative, d'un trouble de maturation médullaire et d'une hémolyse périphérique essentiellement de type précoce, nous a paru très caractéristique des anémies secondaires à un syndrome malin" (22), dans le cas particulier secondaire au neuroblastome.

Ces conclusions rejoignent également celles d'une étude de Najean et coll. sur les hémopathies à cellules souches (51).

III - Hypothèses étiologiques susceptibles de rendre compte de ces troubles de l'érythropoïèse

A - Carence nutritionnelle

1° Nous ne reviendrons pas sur l'existence d'une carence en fer que nous avons évoquée plus haut.

2° Une carence folique peut être due à une compétition tumeur-moelle.

La tumeur primitive, et ses métastases, consommeraient en grande quantité pour l'édification cellulaire et pour la synthèse de leurs métabolites, l'acide folique indispensable à la maturation érythroblastique et créeraient ainsi une carence nutritionnelle relative qui retentirait sur la lignée rouge.

Un déficit en acide folique au cours des tumeurs malignes a d'ailleurs été signalé par plusieurs auteurs (28, 53, 65, 70). Cependant, il ne semble pas entraîner de conséquences hématologiques périphériques (65, 70).

Dans le cas particulier du neuroblastome, cette hypothèse peut particulièrement être évoquée. En effet, cette tumeur sécrétante consomme de l'acide folique qui intervient comme cofacteur des hydroxylases, notamment de la tyrosine-hydroxylase, à pratiquement tous les niveaux de synthèse des catécholamines (14, 29, 30, 68).

Cependant, les quelques dosages d'activité folinique sérique que nous avons effectués n'ont pas retrouvé de carence en folates

mais ils sont trop peu nombreux pour nous autoriser à abandonner complètement cette hypothèse. Ce facteur pourrait intervenir, sinon exclusivement, du moins partiellement dans l'étiologie de l'anémie du neuroblastome et peut, en particulier, rendre compte de la macroblastose.

3° Parmi les autres facteurs nutritionnels des érythroblastes, nous n'avons étudié que la vitamine B 12. Rappelons que l'activité vitaminique B 12 du sérum, chez nos enfants, a toujours été trouvée normale.

B - Troubles de l'érythropoïèse liés à une érythrotoxicité de certains métabolites d'origine tumorale.

1° C'est dans cette hypothèse que nous avons corrélié les éliminations urinaires de VMA et d'HVA avec l'anémie.

Nous avons vu qu'il n'apparaît pas de relation évidente ; s'il semble que les neuroblastomes les plus secrétants sont les plus fréquemment anémiques, ils sont aussi, en dehors des syndromes de Pepper, les plus graves.

2° L'étude des rapports entre l'anémie et les taux d'excrétion urinaire de dopamine, autre métabolite secrété par les neuroblastes (2, 74), nous a paru plus intéressante.

En effet, Prasad a démontré expérimentalement que la dopamine avait une action inhibitrice sur la synthèse de l'hémoglobine. Injectant dans l'aire vasculaire de l'oeuf embryonné de poulet de la dopamine et du fer 59, il démontre qu'à partir d'une certaine concentration en dopamine, l'hémoglobino-synthèse diminue, et ce d'autant plus que l'embryon est plus jeune (59).

A partir de ces résultats, il a étudié une série de malades atteints de neuroblastome, selon des modalités qu'il ne rapporte pas, et pense que l'anémie du neuroblastome peut s'expliquer par cette action de la dopamine (60).

Nous avons étudié les sécrétions de dopamine chez les malades du groupe II. 64 dosages ont été effectués chez 39 malades. Nous considérons comme anormaux des taux d'élimination urinaire de dopamine supérieurs à 1 000 microgrammes par gramme de créatinine. Les rapports entre l'anémie et les taux de dopamine urinaire sont résumés ci-dessous :

(	:	:	)
(	:	Anémie :	Pas d'anémie)
(	-----	-----	-----)
(	Dopamine	:	)
(	> à la normale :	21 :	19)
(	-----	-----	-----)
(	Dopamine	:	)
(	normale	:	10)
(	:	:	)

Il n'apparaît aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence de l'anémie, entre les enfants sécrétant de la dopamine à des taux anormaux et les autres. Nous pensons donc qu'on ne peut pas retenir la dopamine comme le facteur érythrotoxique certainement responsable de l'anémie du neuroblastome.

Nous devons remarquer cependant que nous ne dosons les catécholamines qu'au niveau de leur excrétion urinaire et qu'on ignore leur concentration sanguine et encore plus leur concentration médullaire.

Notons toutefois que les études de toxicité de la L.Dopa dans les syndromes parkinsoniens ne sont guère en faveur d'une action importante de ce produit sur la lignée rouge. Les rares troubles hémato-logiques signalés sont essentiellement des granulopénies et des thrombo-pénies (7, 9, 15, 16, 33). Guilleminault a observé une seule fois une anémie normochrome avec réticulocytose associée à une leucopénie et note dans la moelle une érythroblastose massive avec lymphocytose (33).

C - On sait que le neuroblastome est caractérisé par l'absence de maturation des cellules des ganglions sympathiques.

Par analogie entre les lignées cellulaires érythroblastique et ganglioneurale, on pourrait évoquer l'absence d'un facteur commun de maturation responsable de la tumeur et de l'anémie.

1° Rappelons que c'est parce que la vitamine B 12 est un facteur connu nécessaire à la maturation normale des érythroblastes que Bodian a préconisé le traitement du neuroblastome par la vitamine B 12, pensant favoriser sa maturation en ganglioneurome bénin (7). Mais ce travail clinique n'a pas été confirmé par la suite (64). D'autre part, l'activité vitaminique B 12 sérique semble, dans notre expérience, être normale dans le neuroblastome et nous ne pouvons retenir cette hypothèse.

2° Des études récentes ont incriminé la diminution d'un facteur de maturation des cellules nerveuses, le "nerve growth factor" à l'origine du développement d'un neuroblastome (6, 31, 43).

Il serait peut-être permis d'évoquer que le déficit en "nerve growth factor" ou en d'autres facteurs, hormonaux, nutritionnels ou immunologiques, puisse à la fois rendre compte de l'absence de maturation des neuroblastes et des troubles de maturation des érythroblastes. Mais ceci reste pour le moment uniquement spéculatif et il ne s'agit plus là que d'hypothèses de travail.

CONCLUSIONS

En reprenant l'étude de 187 neuroblastomes admis à l'Institut Gustave-Roussy de Villejuif, du 1er janvier 1967 au 31 janvier 1971, nous avons essayé de définir certaines caractéristiques de l'anémie de ce cancer de l'enfant.

Ce travail a comporté :

- une analyse statistique rétrospective ;
- et une étude hématologique plus précise de 56 malades hospitalisés du 1er janvier 1970 au 31 janvier 1971.

1° L'anémie survient, dès le début de l'évolution, dans 60 % des neuroblastomes de l'enfant.

2° Elle est plus fréquente dans les neuroblastomes métastatiques.

3° Elle fait partie des facteurs d'évolution défavorable. Les décès sont plus fréquents dans les formes de neuroblastome avec anémie initiale.

4° Dans la plupart des cas lorsqu'elle existe d'emblée, elle persiste tout au long de l'évolution et fait donc le plus souvent partie intégrante du tableau clinique du sympathome grave évolutif.

5° Cette anémie, arégénérative ou peu régénérative, normochrome ou hypochrome, n'est pas expliquée par le seul remplacement des lignées hématopoïétiques normales par les cellules tumorales.

Elle coexiste en effet fréquemment avec une moelle riche et érythroblastique.

6° Des études dynamiques ont montré que son mécanisme complexe associe à des degrés divers :

- une hémolyse périphérique ;

- un avortement intra-médullaire ;
- une aplasie que l'on peut qualifier de fonctionnelle, c'est à dire qu'une moelle osseuse richement cellulaire en cytologie comme en histologie, contraste avec un test au fer caractéristique d'aplasie médullaire.

La physiopathologie précise de ces troubles dont on peut discuter les rapports avec la tumeur et son métabolisme particulier n'apparaît pas encore de façon claire. On peut évoquer une carence en facteurs nutritionnels par compétition entre les cellules malignes et les érythroblastes, ou une érythrotoxicité des sécrétions tumorales. Mais, les études préliminaires que nous avons faites dans ce sens, dosages de l'activité folinique sérique et vitaminique B₁₂, corrélations du degré de l'anémie avec les taux urinaires d'HVA, VMA ou dopamine ne permettent pas de conclure actuellement.

Des études ultérieures seront nécessaires pour mieux préciser l'étiopathogénie de l'anémie du neuroblastome de l'enfant.

Ces recherches pourraient peut être permettre une meilleure approche du problème général de l'anémie au cours des cancers, et des problèmes particuliers de cette tumeur sécrétante.

A N N E X E S

METHODES

I - Hématologiques

Hémoglobine :

- méthode à la cyanméthémoglobine ;
- lecture au photomètre ;
- résultats en référence à la courbe d'étalonnage.

Numération globulaire :

- prélèvement à la pipette de Potain ;
- dilution dans le liquide de Marciano au 1/200 ;
- comptage fait au microscope optique en cellule de Malassez.

Hématocrite :

- par microméthode sur tubes capillaires héparinés.

Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine :

- elle est calculée en divisant le taux d'hémoglobine en gramme pour 100 ml par l'hématocrite.
(normalement de 32 à 38 %)

Volume corpusculaire moyen :

- il est calculé en divisant le chiffre de l'hématocrite par le nombre de globules rouges.

Réticulocytes :

- coloration sur frottis au bleu de Unna ;
- le pourcentage de réticulocytes est établi en comptant 1 000 éléments.

Myélogrammes (technique cytologique) :

- La moelle est obtenue par ponction au trocard de Mallarmé ;
- les frottis sont colorés au May Grunwald Giemsa ;
- le décompte est effectué sur 200 à 400 éléments.

Biopsies de moelle (technique anatomo-pathologique) :

- le prélèvement est effectué en iliaque postérieure au trocard de Tanzer, sous anesthésie locale ou à l'occasion d'une anesthésie générale.
- Les biopsies de moelle osseuse sont fixées environ une heure dans du formol à 10 p. cent neutralisé. Puis elles subissent une décalcification électrolytique, le fragment étant placé à la cathode et plongé dans le bain suivant : acide chlorhydrique : 80 ml, acide formique : 100 ml, eau : 820 ml. Les deux électrodes sont distantes

d'environ 6 cm et l'intensité est de 6 A. Cette décalcification demande entre 5 et 10 mm et n'altère les cellules qu'au minimum. Les biopsies sont à nouveau fixées quelques heures en formol puis incluses en paraffine et microtomisées selon les techniques habituelles. Trois colorations sont systématiques : hémalun - phloxine - safran alcoolique, réticuline selon Foot et Jenner-Giemsma.

Sidéroblastes :

- fixation des frottis de moelle par l'alcool méthylique ;
- le fer est coloré par une solution de ferrocyanure de potassium et d'acide chlorhydrique;
- contre-coloration par l'éosine et l'hématoxyline ;
- le compte est fait sur 100 érythroblastes.
(normalement 10 à 70 % des érythroblastes contiennent chacun de 1 à 5 grains bleu-vert).

II - Biochimiques

Fer sérique :

- Dosage colorimétrique. Technique au TPTZ.

Capacité de saturation en fer du sérum :

- Après saturation et adsorption de l'excès de fer par le carbonate de magnésium, dosage utilisant le TPTZ.

Bilirubinémie totale :

- Méthode de Brückner ;
- mesure colorimétrique au photomètre.

Acide folinique :

- Méthode microbiologique, avec *Pediococcus cerevisiae*.

Vitamine B12 :

- Méthode microbiologique (*Euglena gracilis*).

Acide vanyl-mandélique : (8)

- Méthode chromatographique bidimensionnelle sur papier.
- Technique :
 - . extraction du VMA par l'acétate d'éthyle à pH 2 ;
 - . après évaporation, le résidu, dissous dans un mélange à parties égales d'alcool éthylique absolu et d'acétate d'éthyle, est déposé sur du papier Whatman n° 3 MM et on effectue une chromatographie bidimensionnelle;
 - . après révélation par la paranitroaniline diazotée, la tache correspondant au VMA est élue dans une solution alcaline de méthanol;

- . On ajoute ensuite une nouvelle quantité de mélange diazotant, puis on effectue la lecture de la coloration au spectrophotomètre ;
- . résultats en référence à la courbe d'étalonnage.

Acide homovanillique (8) :

- Méthode chromatographique bidimensionnelle sur papier ;
- Technique :
- . identique à celle utilisée pour le dosage du VMA ;
- . seule, l'élution de la tache correspondant à l'HVA est différente et est réalisée avec une solution alcaline d'éthanol ;
- . la longueur d'onde de lecture au spectrophotomètre est, bien entendu, également différente.

Dopamine (13) :

- Dosage par fluorimétrie ;
- Technique :
- . adsorption sur alumine à pH 8,5 ;
- . élution par l'acide perchlorique ;
- . oxydation de l'éluat à pH 6 par le périodate de sodium ;
- . formation du dérivé hydroxy-indolique et stabilisation de la fluorescence par du sulfite alcalin ;
- . lecture au spectrophotomètre.

III - Radioisotopique

Test au Fer 59 :

- Epreuve classique sur 14 jours (50).

OBSERVATIONS DES 94 MALADES DU GROUPE I

(Etude rétrospective)

Extension métastatique au moment du premier hémogramme,
taux des excréctions urinaires des catécholamines, et
évolution hématologique.

Abréviations

MO	Métastases osseuses radiologiques
Moelle -	Pas d'envahissement cytologique de la moelle
Moelle +	Envahissement cytologique métastatique de la moelle
VMA	Acide vanil-mandélique
HVA	Acide homocanilique
	$VMA < 20$ $HVA < 40$) -
	(Les taux des catécholamines urinaires sont exprimés en microgrammes par milligramme de créatinine).
	$20 \leq VMA < 50$ $40 \leq HVA < 100$) +
	$50 \leq VMA < 500$ $100 \leq HVA < 500$) ++
	$VMA \text{ ou } HVA \geq 500$) +++
Evolution	A = Anémie
	N = normal, pas d'anémie
	Sg = transfusions
	Tt = traitement
	? = pas de renseignement hématologique.

N°	Age	Siège de la T primitive	Anémie	MO	Moeil.C	meta foie	Pepper	meta Cgl.	Autres métastases	VMA	HVA	DCD	Viv	EVOLUTIO
(1)	(< 1	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(	(	(++	(++	(x	(	(A/A
(2)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(	(	(-	(?	(x	(	(A/S ₃ Tt N/A
(3)	(> 5	(abdominal	(A	(+	(	(	(	(	(	(++	(?	(x	(	(A/?
(4)	(1-5	(abdominal	(non A	(+	(	(	(	(+	(	(-	(-	(x	(	(N/N
(5)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(+	(	(-	(++	(x	(	(A/A
(6)	(1-5	(abdominal	(A	(-	(+	(	(	(+	(	(++	(+	(x	(	(A/S ₃ Tt N/A
(7)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(+	(	(-	(-	(x	(	(A/S ₃ Tt N/A
(8)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(+	(	(++	(++	(x	(	(A/S ₃ Tt N/A
(9)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(+	(	(?	(?	(x	(	(A/A
(10)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(	(	(+++	(++	(x	(	(A/A
(11)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(	(	(++	(+++	(x	(	(A/S ₃ Tt N/A
(12)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(	(	(?	(?	(x	(	(A/A
(13)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(+	(	(?	(?	(x	(	(A/décès septicémie
(14)	(1-5	(inconnu	(A	(+	(	(	(	(+	(	(++	(++	(x	(	(A/ Sg Tt N
(15)	(1-5	(thoracique	(A	(+	(	(	(	(+	(	(++	(++	(x	(	(A/A
(16)	(1-5	(abdominal	(non A	(+	(+	(	(	(	(	(++	(++	(?	(?	(N/N/ ?
(17)	(> 5	(abdominal	(non A	(+	(+	(	(	(	(	(-	(-	(x	(	(N/N
(18)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(	(	(+	(+	(x	(	(A/A
(19)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(+	(	(++	(++	(x	(	(A/A
(20)	(> 5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(	(	(++	(++	(x	(	(A/ig Tt N/?
(21)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(	(	(+++	(++	(x	(	(A/ig Tt N/A
(22)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(+	(	(?	(?	(?	(?	(A/A/?
(23)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(	(	(+++	(+++	(x	(	(A/A
(24)	(1-5	(abdominal	(A	(-	(+	(	(	(	(	(+	(++	(x	(	(A/A
(25)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(+	(	(?	(?	(x	(	(A/A
(26)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(	(	(+	(++	(x	(	(A/ig Tt N/A
(27)	(1-5	(thoracique	(A	(+	(+	(	(	(	(	(+	(+	(	(x	(A/SgTt l'en évolution
(28)	(1-5	(abdominal	(non A	(+	(-	(	(	(	(	(-	(+	(x	(	(N/A
(29)	(< 1	(abdominal	(non A	(+	(-	(	(	(	(	(++	(+	(	(x	(N/N
(30)	(1-5	(abdominal	(A	(+	(+	(	(	(	(	(+++	(++	(x	(	(A/A

N°	Age	Siège de la T primitive	Anémie	MO	Moelle	méta foie	Pepper	méta Ggl.	Autres métastases	VMA	HVA	DCD	Viv	EVOLUTION
(31)	1-5	abdominal	A	+	+	+		+		-	++	X		A/A
(32)	1-5	abdominal	A	-	+	+				++	?	X		A/A
(33)	1-5	abdominal	A	+	+	+				?	?	X		A/A
(34)	1-5	abdominal	A	+	+	+				++	?	X		A/A
(35)	1-5	abdominal	A		+	+		+		+++	++	X		A/Sg Tt N/A
(36)	1-5	abdominal	non A		+	+				-	++	X		N/Tt A/N
(37)	1-5	abdominal	non A	-	+	+		+		-	-	X		N/A
(38)	1-5	abdominal	A	-	+	+				-	-	X		A/Sg Tt N/A
(39)	1-5	abdominal	A	-	+	+				-	-	X		A/A
(40)	1-5	abdominal	non A	-	+	+				-	++	X		N/Tt A/N
(41)	1-5	abdominal	A	-	+	+		+		-	-	X		A/A
(42)	1-5	thoracique	non A	-	+	+				-	-	X		N/N
(43)	< 1	abdominal	A		+		X		ss-cutanées	+++	+++	X		A/A
(44)	< 1	cervical	non A		+		X			++	++		X	N/Tt A/N
(45)	< 1	abdominal	A		+		X		ss-cutanées	+++	++	X		A/A/décès pneumopath.
(46)	< 1	abdominal	A	-	+		X			++	++		X	A/S; Tt N
(47)	< 1	thoracique	A				X		test. pulm.	+++	++	X		A/A
(48)	< 1	abdominal	A	-			X		ss-cutanées	?	?		X	A/Tt N
(49)	< 1	abdominal	A	-			X			+++	+++		X	A/S; Tt N
(50)	< 1	abdominal	A	-			X		ss-cutanées	+++	+++		X	A/S; Tt N
(51)	< 1	abdominal	non A	-			X			+++	+++		X	N/Tt A/N
(52)	< 1	abdominal	A	-			X		ss-cutanées	+++	++		X	A/S; Tt N
(53)	< 1	abdominal	A	-			X			++	++	X		A/Sg Tt N/?
(54)	< 1	abdominal	A	-			X			+++	++	X		A/Sg Tt N/A
(55)	1-5	abdominal	A	-	-			+		-	++	X		A/A
(56)	1-5	abdominal	non A	-				+		-	-	?	?	N/?
(57)	1-5	abdominal	A	-				+		-	-	X		A/Sg Tt N/A
(58)	1-5	abdominal	A	-				+	pulmonaires	+	++	X		A/Sg Tt N/?
(59)	1-5	abdominal	A	-				+		+	++	X		A/Sg Tt N/A
(60)	1-5	abdominal	non A	-	-				ss-cutanées	+	+	X		N/A

(N°	Age	Siège de la tumeur	Anémie ou non	MO	Médecine	foie	Pepper	meta Ggl.	Autres métastases	VMA	HVA	DCD	Viv	EVOLUTION
(61	1	abdominal	A	-	-	-	-	-	-	++	++	-	x	A/Sg Tt N
(62	1-5	abdominal	A	-	-	-	-	-	-	++	++	x	-	A/A
(63	1-5	abdominal	A	-	-	-	-	-	-	+	++	x	-	A/A
(64	5	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	++	++	x	-	N/A
(65	1-5	abdominal	A	-	-	-	-	-	-	?	?	x	-	A/A
(66	5	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-	N/?
(67	1	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-	N/?
(68	1-5	abdominal	A	-	-	-	-	-	-	+	+	x	-	A/Sg Tt N/?
(69	1-5	abdominal	A	-	-	-	-	-	-	-	+	x	-	A/A
(70	1-5	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	++	++	x	-	N/décès méningite
(71	5	abdominal	A	-	-	-	-	-	-	++	+	x	-	A/Sg Tt N/?
(72	1-5	abdominal	A	-	-	-	-	-	-	++	++	x	-	A/A
(73	5	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	++	?	-	x	N/?
(74	1	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	++	+	-	x	N/N
(75	1-5	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	++	++	-	x	N/N
(76	1	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	++	++	-	x	N/N
(77	1	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	++	++	-	x	N/t A/l
(78	1	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	++	++	-	x	N/N
(79	1-5	thoracique	non A	-	-	-	-	-	-	++	++	-	x	N/N
(80	1	thoracique	non A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	N/N
(81	1	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	+	-	-	x	N/N
(82	1	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	N/N
(83	1-5	thoracique	non A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	N/N
(84	1	abdominal	A	-	-	-	-	-	-	++	?	-	x	A/Sg Tt N
(85	1-5	thoracique	non A	-	-	-	-	-	-	?	?	x	-	N/A
(86	1	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	?	?	-	x	N/N
(87	1-5	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	++	+	x	-	N/N
(88	1	thoracique	non A	-	-	-	-	-	-	++	?	-	x	N/N
(89	1	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	?	?	-	x	N/N
(90	1-5	thoracique	non A	-	-	-	-	-	-	-	?	-	x	N/?
(91	1	cervical	non A	-	-	-	-	-	-	+	-	-	x	N/N
(92	1-5	abdominal	A	-	-	-	-	-	-	++	+	x	-	A/Sg Tt 1/A
(93	1-5	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	++	+	x	-	N/N décès post-opér.
(94	1	abdominal	non A	-	-	-	-	-	-	+	?	-	x	N/N

nombre
de cas

Tableau I

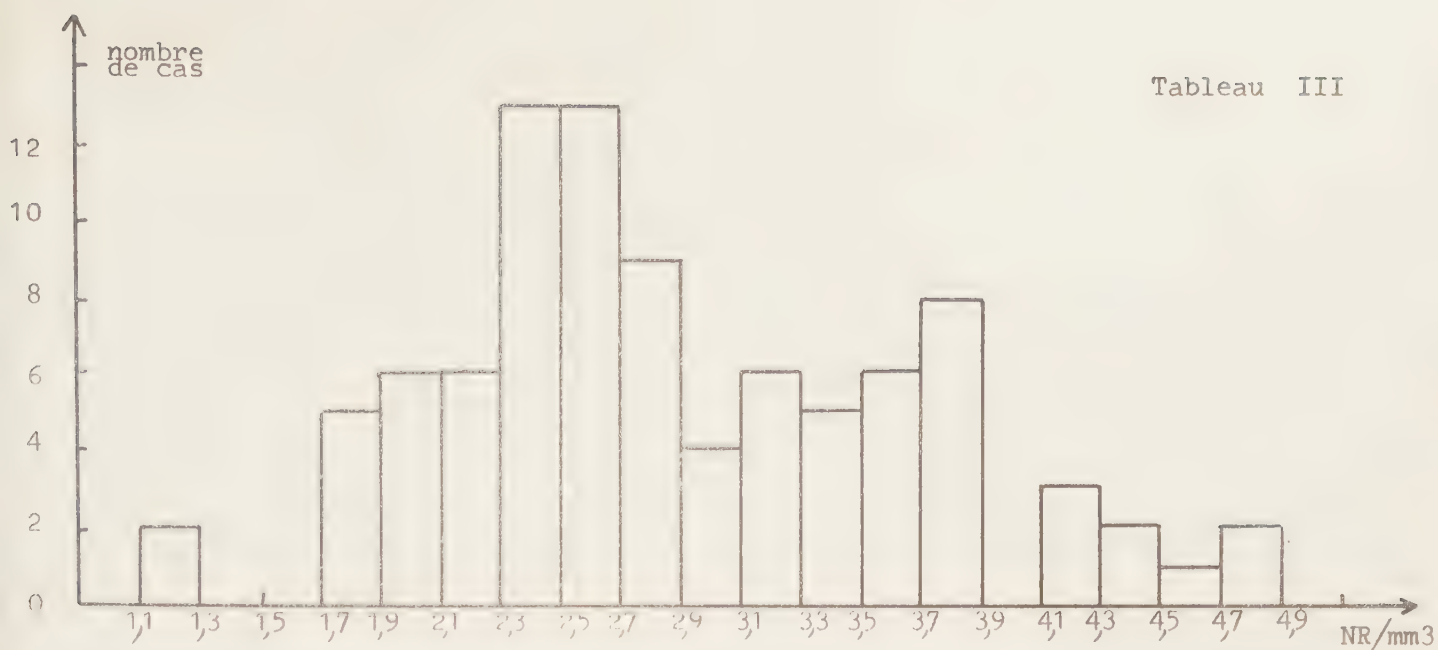


Répartition par âge des 131 neuroblastomes du groupe I
(Étude rétrospective)

Tableau II



Siège de la tumeur primitive et fréquence de l'anémie initiale
(131 neuroblastomes du groupe I)



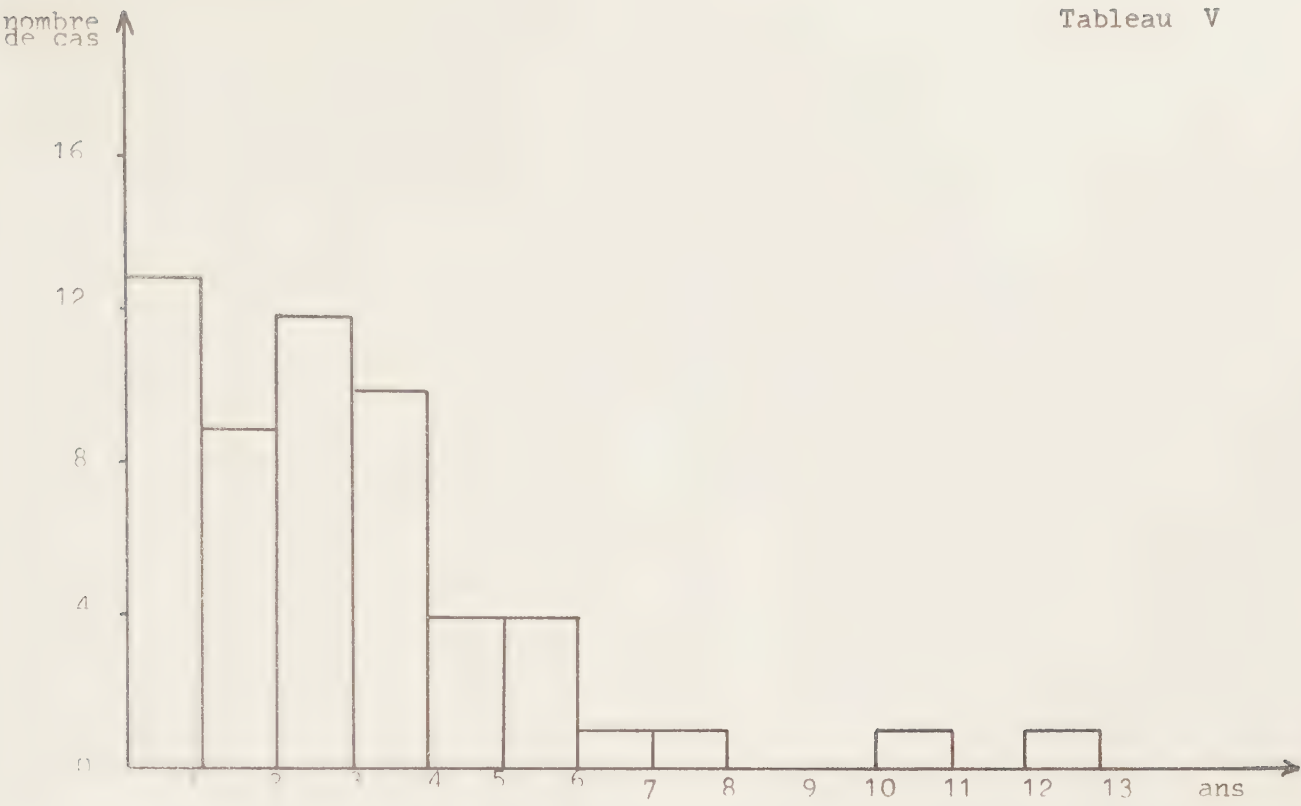
Distribution du nombre d'hématies à la numération initiale
(94 cas de l'étude rétrospective)



Distribution du nombre d'hématies à la numération initiale :

- de 49 neuroblastomes rétropéritonéaux de 1 à 5 ans x — x
- de 49 néphroblastomes de 1 à 5 ans o — o

Tableau V



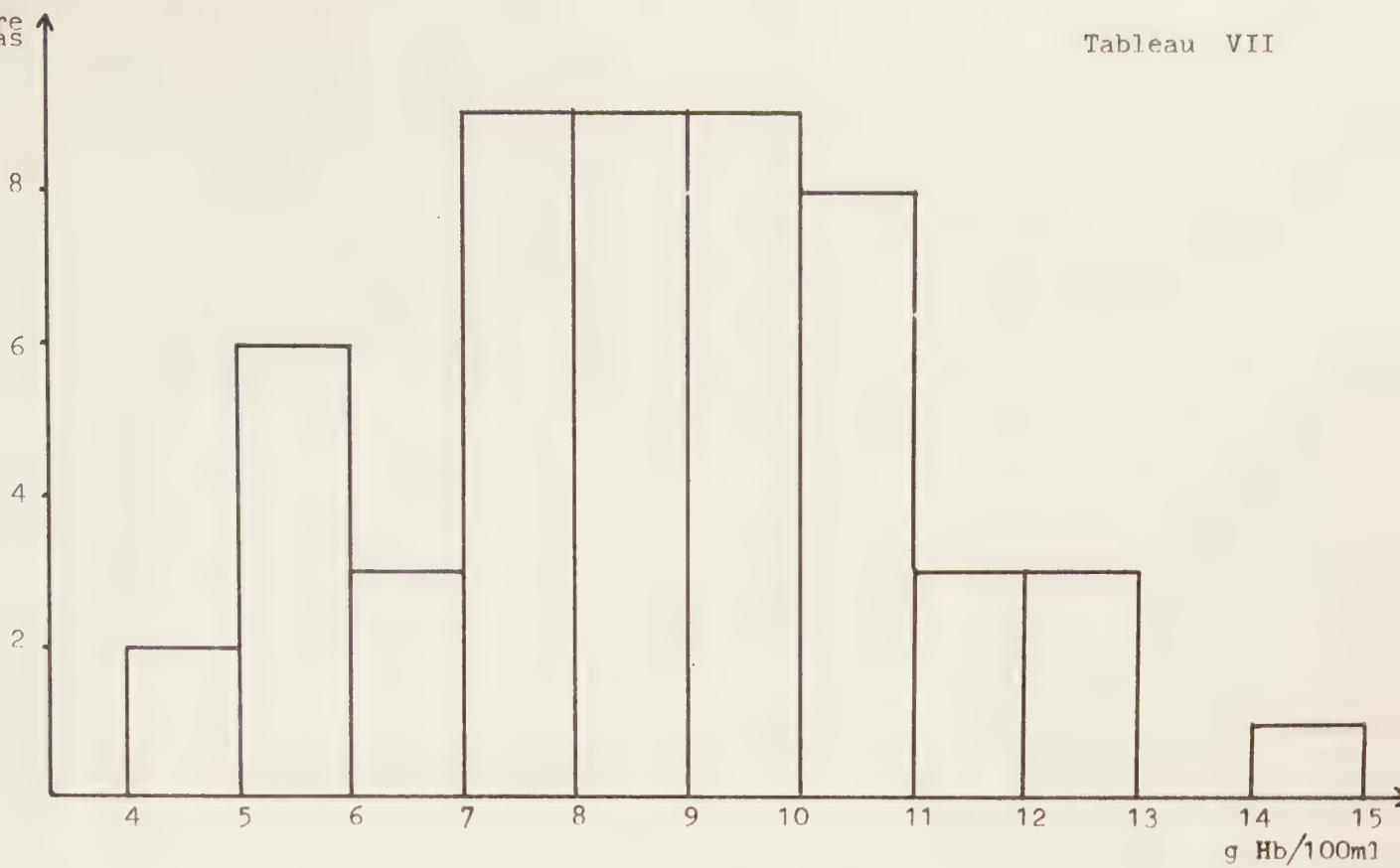
Répartition par âge des 56 neuroblastomes du groupe II

Tableau VI



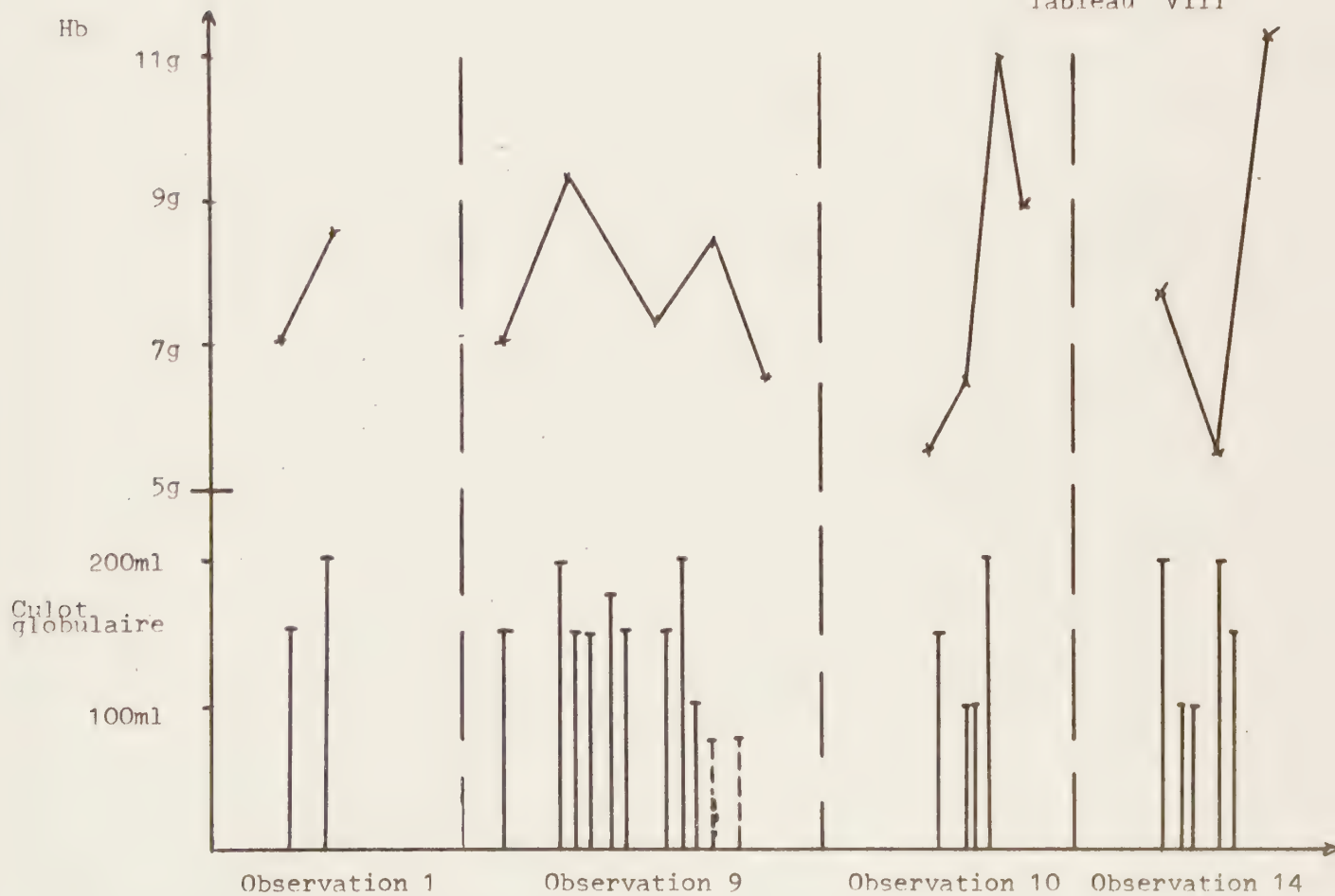
nombre
de cas

Tableau VII



Distribution du taux d'hémoglobine en début d'évolution
chez 53 malades du groupe II

Tableau VIII



Exemples d'évolution de l'anémie sous transfusions

n° d'observation	1	2	6	10	19	24	26	27	45	47
Richesse en cytologie	+	+++	++	++	++	+++	++	-	++	++
Envahissement en histologie	++	+++		++				+++		+
% d'érythroblastes	simultané 68,5	avant 71,5	avant 47	avant 47	jamaïs 36,5	jamaïs 50	jamaïs 82	simultané 59	jamaïs 44,5	simultané 41,5
Réticulocytes/mm³	55 500	5 000	12 000	17 000	175 000	96 000	5 000	24 100	190 000	25 000
Hémoglobine g/100ml	7	6,5	8	9	7,1	5	5,2	9	7	10
10g Hb 200 000 Rét										
50% Fb1										
5-10% Fb1 100 000 Rét										
30% Fb1										

érythroblastes
réticulocytes
hémoglobine

TABLEAU X

CAPACITE DE SATURATION EN FER DU SERUM

Numéro d'observation	Fer sérique ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	Capacité totale de saturation ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	Coefficient de saturation de la sidérophiline (%)	Taux d'hémoglobine (g/100 ml)
1	50	350	14	9,5
2	110	390	28	6,5
3	60	400	13	10
4	110	360	30	11,7
6	160	350	44	6
8	125	340	37	9,7
12	120	400	30	6,5
13	34	390	9	8,5
14	25	370	7	7,7
15	62	310	20	11,5
19	65	380	18	12,05
21	110	240	46	9,5
23	75	410	18	10,2
29	23	400	5	9,5
43	80	350	12	9,4
45	65	380	22	12,2
50	40	350	11	8,8
52	70	360	18	13,1

TABLEAU XI

(Numéro : Bilirubinémie : Taux)			
(d'observation : totale : d'hémoglobine)			
(: (mg/l) ; (g/100 ml))			
(-----)			
(1 : 6 : 6,85)			
(-----)			
(2 : 4 : 9,1)			
(-----)			
(3 : 6 : 7,1)			
(-----)			
(7 : 3 : 7)			
(-----)			
(9 : 12 : 9,3)			
(: 7 : 7,3)			
(-----)			
(10 : 5 : 9)			
(-----)			
(11 : 3 : 6,6)			
(-----)			
(12 : 2 : 6,4)			
(-----)			
(13 : 3 : 9,3)			
(-----)			
(14 : 4 : 7,7)			
(-----)			
(17 : 7 : 8,7)			
(-----)			
(21 : 8 : 7,45)			
(: 9 : 8,6)			
(-----)			
(22 : 5 : 10,7)			
(-----)			
(25 : 2 : 12,5)			
(-----)			
(26 : 4 : 5)			
(: 8 : 5,1)			
(-----)			
(27 : 6 : 9,5)			
(-----)			
(28 : 5 : 10,6)			
(-----)			
(29 : 6 : 9,5)			
(: 4 : 10,6)			
(-----)			
(35 : 4 : 10,1)			
(-----)			
(36 : 4 : 8)			
(-----)			
(37 : 5 : 8,8)			
(-----)			

TABLEAU XII

(	Numéro	:	Activité	:	Activité	:	Hémoglobine	:	Morphologie des	)
(	d'observation	:	folinique	:	vitaminique B ₁₂	:	(en g/100 ml	:	érythroblastes	)
(		:	(normales =	:	(normales =	:		:		)
(		:	0,5 à 2,8 μ /l	:	180 à 900 μ /ml	:		:		)
(	42	:	1,2	:	230	:	7	:	discrètes anomalies	)
(	43	:	1,2	:	550	:	9,8	:	normaux	)
(	44	:	0,5	:	120	:	10,6	:	moelle envahie	)
(		:		:		:		:	totalement	)
(	45	:	1	:	250	:	7	:	macroblastose et	)
(		:		:		:		:	dystrophie	)
(	46	:	0,2	:	220	:	9,6	:	normaux	)
(	48	:	0,8	:	230	:	12,9	:	normaux	)
(	50	:	0,5	:	430	:	5,5	:	pratiquement normaux	)
(	51	:	0,3	:	420	:	9,3	:	macroblastose et	)
(		:		:		:		:	dystrophie	)
(		:		:		:		:		)

TABLEAU XIII

TEST AU RADIOFER 59

(	:	:	:	:	:	:
(	:	:	Période de la 1°	Renouvellement	Incorporation	Irregularités
(	:	:	exponentielle	du fer	globulaire du	de la partie
(N° :	Sidérémie	:	d'épuration	(mg/kg/jour)	59 Fe en % de	tardive de la
(Obs. :	(ug/100 ml)	:	plasmatique du	:	l'activité	courbe
(	:	:	59 Fe	:	injectée	d'épuration
(	:	:	:	:	:	plasmatique
(	:	:	:	:	:	:
(2 :	110	:	84 '	0,20	43	+
(	:	:	:	:	:	:
(13 :	35	:	65 '	0,22	73	+
(	:	:	:	:	:	:
(27 :	60	:	124 '	0,23	28	+
(	:	:	:	:	:	:
(28 :	50	:	72 '	0,31	40	+
(	:	:	:	:	:	:
(29 :	23	:	120 '	0,10	39	0
(	:	:	:	:	:	:
(	:	:	:	:	:	:
(45 :	100	:	21 '	2,45	85	+++
(	:	:	:	:	:	:
(Nles :	60 à 130	:	60 '	0,45	80	:
(	:	:	:	:	:	:

Tableau XIV

plasma

Courbe d'épuration plasmatique du ^{59}Fe
en coordonnées semi-logarithmiques .

Noter les irrégularités de la partie
tardive de la courbe .

(observation 28)

1.1

0.1

0.9

0

10

temps(J)

sang

Tableau XV

Courbe d'incorporation globulaire du ^{59}Fe
en coordonnées cartésiennes .

Noter la valeur inférieure à la normale
du plateau d'incorporation .

(observation 28)

73.

53.

33.

13.

0

10

TEMPS(J)

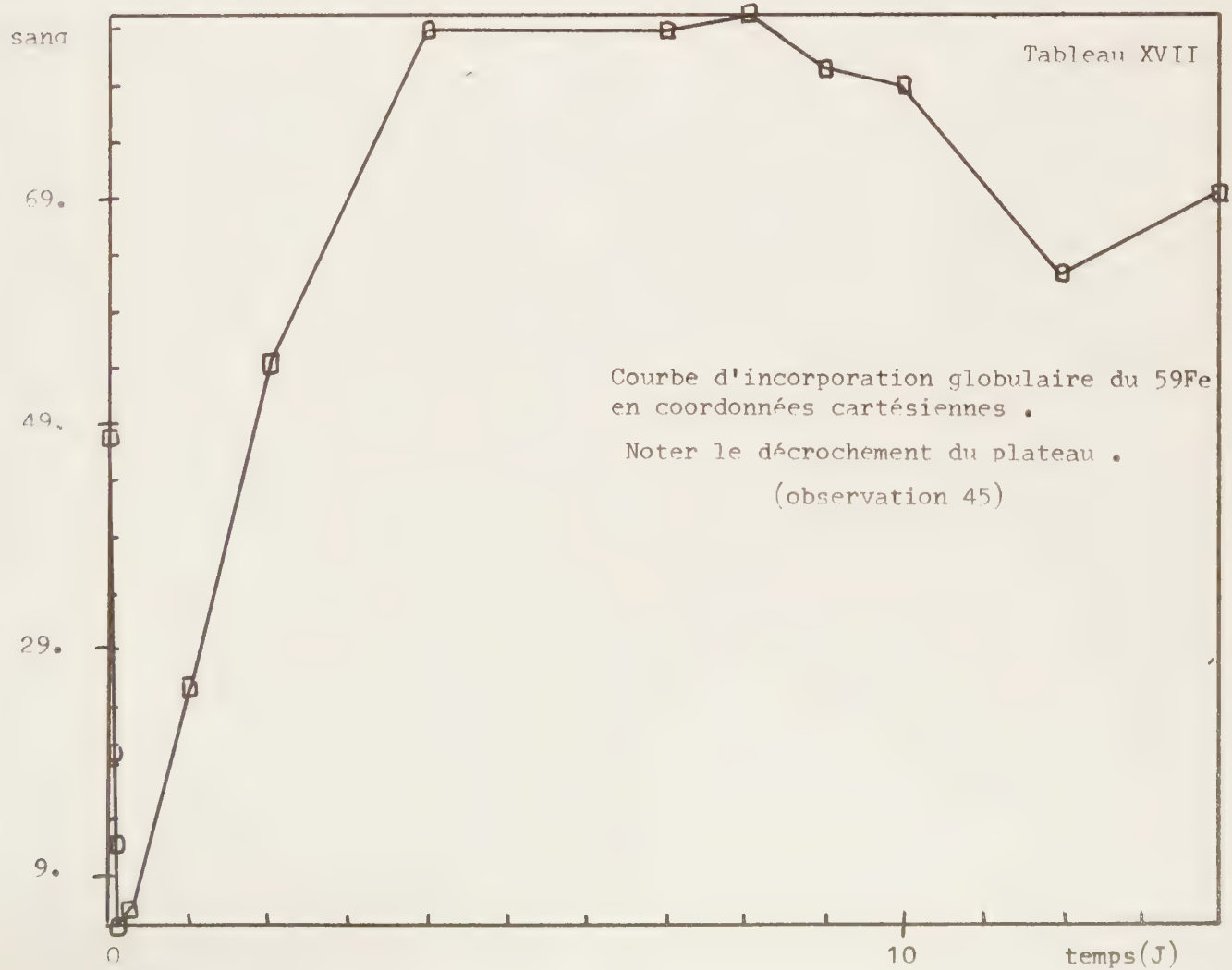
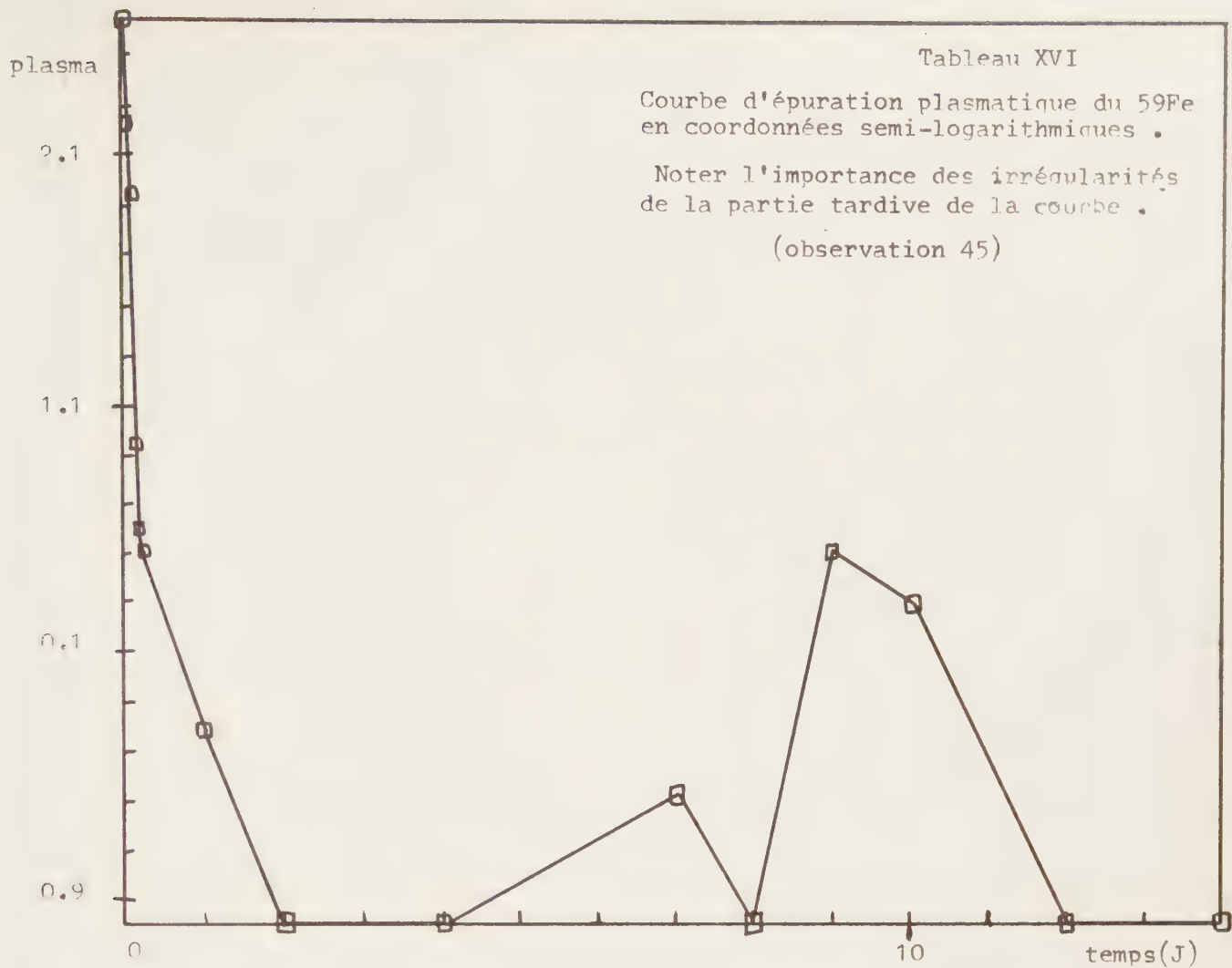
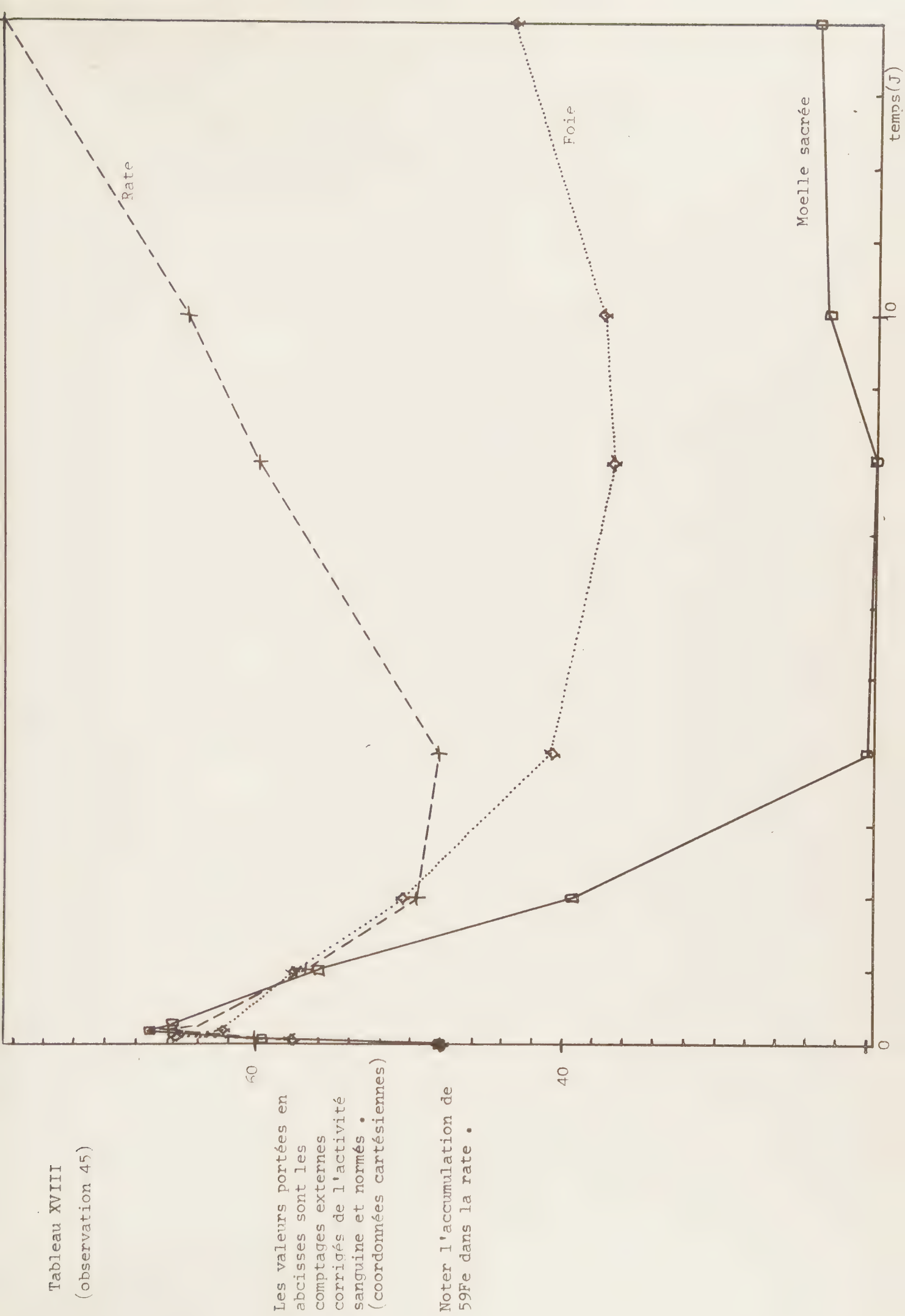


Tableau XVIII
(observation 45)



OBSERVATIONS DES 56 MALADES DU GROUPE II

(Etude de 1970)

Abréviations :

Hb	Hémoglobine en grammes par 100 ml
NR	Nombre de globules rouges en millions par mm ³
Ht	Hématocrite en %
CCHM	Charge corpusculaire moyenne en hémoglobine (en %)
VCM	Volume corpusculaire moyen, en microns cubes.

Moelle

Richesse	0 = désertique ; - = pauvre ; + = moyenne ++ = riche ; +++ = très riche.
Erythrobl.	Erythroblastes en % des éléments nucléés.
Envahisst.	Envahissement par des cellules malignes (+ = partiel, ++ = total ; ? = incertain)
Dystrophie +	Présence d'anomalies morphologiques érythroblastiques.
Macrobl. +	Présence d'une lignée macroblastique.
Maturation +	Maturation normale. Erythroblastes acidophiles en proportion normale.
BM	Biopsie de moelle.

Chimiothérapie :

V	Vincristine
C	Cyclophosphamide
R	Rubidomycine
- V -	Varicelle
- CV -	Contage de varicelle
- Z -	Zona
- CZ -	Contage de zona
VMA	Acide vanyl-mandélique
HVA	Acide homovanilique

L...	Pascal	né le 1/2/66	n° 12/69-3451
------	--------	--------------	---------------

Début à 3 ans 2 mois
J 1 = + 10 mois (traité
par V et C depuis 8 mois)

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Osseuses multiples, moelle envahie
ganglionnaires régionales (lymphog)
à distance; hépatique (scintigraph)

Durée de l'évolution : 15 mois
l'écédé

Date	J 1	J 30	J 37	J 44	J 51	J 80	J 87	J 94	J 110	J 136
Hb (g/100 ml)	9,5	7	8,45	9,3	7	6,85	8,15	8,85	8,5	6,5
NR/mm3	3,375		3,210	3,460	3,210	3,145	3,225	3,815		1,700
Ht	27	26	34	28	28	27	33	34		
CCHM	35	27	25	33	26	25	25	26		
VCM	80		106	81	86	86	102	89		
Réticul./mm3	91 000		114 400	59 000	55 500	149 000	51 500	87 500		6 800
Plaquettes/mm3	340 000	200 000	420 000	510 000	250 000	350 000	220 000	160 000	135 000	
Leucocytes/mm3	7 200	5 700	4 700	3 000	1 740	4 100	2 500	2 600	4 080	
M Riche	+	+			+	-				Sang
O Erythrobl.	45,5	30,5			68,5					
E Envahiss	+	+			+	+				
L										
L Dystrophie	+	+			+					
E Macrobl.	+	+			+					
Maturation	-	-			-					
Histologie						BM +			BM -	
Sidérémie	50							140		
VMA	226	348		492	240	606		406		469
HVA	117	270		439	85	430		101		249
Transfusions			+				+		+	+++
Chimiothérapie	! - - VC- - - !	! - - VC- - - !	! - - VC- - - !				! - - VC- - - !		! - - VC- - - !	
Radiothérapie	(1300 rads sus-clav.)						(2000 rads crâne)			
Evolution										
Clinique										

-V-
Aggravation progressive, extension des métastases osseuses et ganglionnaires

S... Michel né le 19/5/66 n° 12/70-2193

Début à 3 ans 10 mois
J 1 = + 3 semaines

Observation n° 4

Siège de la tumeur primitive : Thoracique

Métastases : Casseuses multiples ; moelle non envahie

Questionnaires régionales

Lymphographie normale

Durée de l'évolution : 1 an

Décédé

[illegible]

R... Sandrine née le 5/5/67

n° 12/70-1294

Début : 2 ans 8 mois J 1 = + 2 mois

Observation n° 5

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal

Métastases : Os multiples. Hutchinson

Mécanisme envahissant. Ganglionnaires

régionales (clinique)

(considérée comme une leucémie

aiguë lymphoblastique. Avait

reçu 3 injections de V et 1 transfusion.

Durée de l'évolution : 6 mois - Décédée

Date	J 1	J 8	J 12
Hb (g/1.00 ml)	9	8	6,3
NR/mm3			2,220
Ht	29		24
CCHM	31		26
VCM			108
Réticul./mm3			82 000
Plaquettes/mm3	133 000	17 000	90 000
Leucocytes/mm3	7 200	7 900	10 200
M Richesse	0	-	
O			
E Envahisst	+	+	
.			
Sidérémie		60	
VMA	258		
HVA	240		
Transfusions	+	+	+
Chimiothérapie	Rendue impossible par thrombopénie et deux contages de varicelle		
Radiothérapie	(1000 rads bassin et 2 fémurs)		
	(650 rads crâne et face)		
Evolution	-C V-		
Clinique	Pas d'amélioration, aggravation progressive, très anémique chez		
	elle en fin d'évolution		

Siège de la tumeur primitive : Thoracique
Métastases : Osseuses multiples ; moelle ?
Ganglionnaires régionales

Durée de l'évolution : 9 mois
Décédé

Date	J 1	J 6	J 12	J 13	J 25	J 32	J 60	J 82	J 112	J 145	J 165
Hb (g/100 ml)	7,5	9,7	8,5	7,8	6,1	7,5	9,6	7	9,5	9,3	5,2
NR/mm3		3,590	3,400	2,740	2,020	3,090	3,730		4,340	3,130	1,820
Ht		30	27	29	19	30	34			31	
CCHM		32	31	27	32	25	26			30	
VCM		83	79	106	94	97	91			99	
Réticul./mm3			140 000	33 000	40 000	145 000	41 000				
Plaquettes/mm3	250 000		240 000	200 000	200 000	290 000	250 000	170 000	136 000	200 000	61 000
Leucocytes/mm3	5 500		5 600	9 200	3 300	5 000	1 300	3 500	4 600	4 400	4 900
M Richeesse	Sang				-	0	0		Sing		
O Erythrobl.					9						
E Envahisst					+	+	+				
L											
L Dystrophie					+						
E					-						
Sidérémie	120	75									
VMA	335		455		465	542	364		514		
HVA	163		225		197	264	233		266		
DOPAMINE	1476									6284	
Transfusions		+	+			+	+	+	+	+	+
Chimiothérapie											
Radiothérapie											
Evolution											
Clinique											

!- - - - - Bléomycine - - - - - + !- - - - - V C R - - - - - !
(3000 rads sur le crâne) (1000 rads rachis dorsal) (1300 rads mères inf)
-C V-
Aggravation progressive, extension des métastases osseuses et ganglionnaires, métastase hépatique
en fin d'évolution

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
 Métastases : Osseuses multiples ; Hutchinson ; moelle envahie
 Ganglionnaires régionales (clinique)
 Lymphographie non faite

Date	J 1	J 3	J 23	J 35	J 45	J 57	J 65	J 72	J 78
Hb (g/100 ml)	3,2	5	11	7	9,3	7,3	8,4	6,5	7,5
NR/mm3	2,770	2,310	3,525	2,050	3,300	2,320	2,660		
Ht				19	28	22	28		26
CCHM				37	33	33	30		29
VCM				93	83	95	105		
Réticul./mm3					235 000	65 000	6 000		
Plaquettes/mm3	138 000	79 000	106 000	70 000	60 000	23 000	20 000	34 000	11 000
Leucocytes/mm3	6 900	5 600	8 300	6 800	3 900	1 180	1 500	4 600	5 600
M Riche	+								
O Erythrobl.	35								
E Envahis	+		+			+			
L									
L Macrobl.	+								
E Maturation	+								
Histologie					BM +				
Sidérémie					135				
VMA		396			394		1056		
HVA		290			1280		1331		
DOPAMINE		10920							
Transfusions		++++			+	++++	+	++	+
Chimiothérapie									
Radiothérapie									
Evolution									
Clinique									

!- - - - - VCR- - - - - !
 (3000 rads sur le crâne)

Aggravation progressive. Métastase hépatique, extension les métastases osseuses et ganglionnaires

M... Chantal née le 4/1/69 n° 12/69-5536 Début à 7 mois 1/2 J1 = + 10 jours, Observation n° 10
 Siège de la tumeur primitive : ovaire gauche post-opératoire (exérèse d'urgence).
 Métastases : Osseuses multiples ; moelle envahie Torsion d'une tumeur de l'ovaire)
 Ganglionnaires à distance. Lymphographie non faite Durée de l'évolution : 8 mois
 Décédé

Date	J1	J32	J90	J 200	J 200	J 213
Hb (g/l 00 ml)	12,5	8,8	8,5	5,5	9	8,9
NR/mm3		3,790		2,360		3,400
Ht		35		21		33
CCHM		25		26		27
VCM		92		89		97
Réticul./mm3				66 000		17 000
Plaquettes/mm3	320 000	200 000	300 000	54 000	284 000	210000
Leucocytes/mm3	9 200	3 200	2 900	4 000	7 700	1 800
M Richesse	+		+	+	+	Sang
O Erythrobl.	20		24,5	21	47	
E Envahisst	+		+	-	-	
L Dystrophie	-		+	+	+	
L Macrobl.	-		+	+	+	
E Maturation	+		+	+	-	
Histologie					BM -	
Sidérémie						45
VMA	9		11	19	16	14
HVA	7		19	48	51	47
DOPAMINE						804
Transfusions				+	+	+
Chimiothérapie	! - - - - - V C - - - - - !					! - V CR !
Radiothérapie	(2 500 rads humerus + sus-clav. 1300 rads fémur)				(1 200 rads ne)	
Evolution	Stabilisation				Aggravation, reprise tumorale abdominale. Hutchinson, métastases ganglionnaires régionales et à distance	

D... Laurent né le 13/5/69 n° 12/70-2274 Début à 9 mois J 1 = + 1 mois Observation n° 11

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Squelette normal, moelle non envahie
Lymphographie non faite

Durée de l'évolution : 12 mois
Vital : va bien

Date	J 1	J 10	J 14	J 22	J 45	J 52	J 92	J 105	J 200	J 300
Hb (g/100 ml)	6,6	8	7,9		16,7	12,4	12	10	11,5	12,5
NR/mm3	2,920				5,650	4,500				
Ht	31		31		50	48				
CCHM	21		25		33	26				
VCM	106				89	107				
Réticul./mm3	117 000					36 000				
Plaquettes/mm3	340 000	210 000	400 000		370 000	290 000	186 000	350 000	220 000	390 000
Leucocytes/mm3	10 300	16 600	7 400		9 600	7 200	7 700	7 100	4 200	8 100
M Richesse	+	+			+	+				
O Erythrobl.	27				10	3				
E Envahisst	-				-	-				
L										
L Dystrophie	-				-	-				
E Macrobl.	-				-	-				
Maturation	+				+	+				
Sidérémie	50									
VMA	414		177		10		5	18	11	
HVA	416		317		27		43	37	14	
DOPAMINE					672		1128		733	
Transfusions		+	+	+	+	+				
Chimiothérapie	! - - - - V C - - - - !	OP	exérèse	! - - - - V C - - - -						
Radiothérapie										
Evolution										
Clinique										

Régression complète :

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
 Métastases : Squelette normal ; moelle non envahie
 Ganglionnaires régionales (clinique)
 Lymphographie non faite.
 Hépatique (hépatomégalie ++)

Durée de l'évolution : 4 mois
 Décédé

Date	J 1	J 12	J 20	J 27	J 42	J 49	J 56
(Hb (g/100 ml)	9,7	6,4	8,5	6,5	8,8	10,9	8,6
(NR/mm3	3,400	2,530	3,100		2,660	4,140	
(Ht		22	31	29	27	40	30
(CCHM		29	27	22	33	27	29
(VCM		87	100		101	97	
(Réticul./mm3		2 500			18 000	58 000	
(Plaquettes/mm3	190 000	180 000	240 000	440 000	200 000	90 000	46 000
(Leucocytes/mm3	8 000	9 300	16 300	5 100	2 400	350	500
(M Richesse		+		-			
(O Erythrobl.		36					
(E Envahisst		-		+	+	+	
(L							
(L Dystrophie		+					
(E Macrobl.		+					
(Maturation		-					
(Histologie			BM -				
(Siderémie			86	120	55		
(VMA		22	16		14	14	
(HVA		62	75		50	148	
(DOPAMINE			7040		5 300		
(Transfusions		+		+	+	+	++
(Chimiothérapie		!- - Bléomycine- - !			!- - - V C - - !		
(Radiothérapie			(2000 rads sur l'hémi-abdomen)				
(Evolution			Aggravation par évolution locale. Percu de vue à				
(Clinique			la période terminale				

C...	Guenoël	né le 9/12/64	n° 12/70-3525	Début à 5 ans 1 mois	Observation n° 13
				J 1 = + 4 mois	

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Osseuses multiples, moelle non envahie
Ganglionnaires régionales (clinique) et à distance ; lymphographie non faite ;
hépatique (hépatomégalie)

Durée de l'évolution : 10 mois
Vivant
En évolution

En évolution

Date	J 1	J 8	J 15	J 21	J 26	J 42
Hb (g/100 ml)	8,5	11	9,3	9,7	7,35	8,65
NR/mm ³	3,920	:	3,980	3,790	3,060	4,000
Ht	34	:	40	39	30	33
CCHM	25	:	23	25	24	23
VCM	87	:	100	103	98	95
Réticul./mm ³	130 000	:	88 000	11 500	135 000	248 000
Plaquettes/mm ³	880 000	: 860 000 :	460 000 :	480 000 :	34 000 :	134 000 :
Leucocytes/mm ³	13 400	: 7 000 :	3 900 :	2 150 :	2 300 :	4 900 :
M Richeesse	+ + +	:	:	+ + +	+ + +	+ + +
O Erythrobl.	38	:	:	43,3	53,5	47,5
E Envahisst	-	:	:	-	-	-
L	:	:	:	:	:	:
L Dystrophie	+	:	:	+	+	+
E Macrobl.	+	:	:	+	+	+
Maturation	+	:	:	-	-	-
Sidérémie	34	: Fer 59 :	:	:	:	:
VMA	443	: 413 :	:	:	:	:
HVA	477	: 431 :	:	:	:	:
DOPAMINE	:	: 3856 :	:	:	:	:
Transfusions	+ + +	:	:	:	:	:
Chimiothérapie	!	- - - - -	- - - - - V C-	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Radiothérapie	(2000 rads sur l'abdomen) (1500 rads membres inf.)	:	:	:	:	:
Evolution	:	:	:	:	:	:
Clinique	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:

S... Michel né le 11/7/68 n° 12/70-3515

Début à 21 mois
J 1 = + 1 mois

Observation n° 14

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Squelette normal, moelle non envahie
Ganglionnaires régionales (clinique) et à distance. Lymphographie non faite. Hépatique (hépatomégalie ++). Métastase du cordon spermatique
Ascite hémorragique

Durée de l'évolution : 4 mois 1/2
Décédé

Date	J 1	J 3	J 15	J 28	J 35	J 62	J 74	J 78	J 82
Hb (g/100 ml)	7,7	5,5	11,3	10,6	10,4	11,1	7,0	8,7	8,9
NR/mm3	3,190		3,850		3,630	4,010	1,850		1,920
Ht	26		40	40		34			
CCHM	30		23	26		33			
VCM	82		104			85			
Réticul./mm3	105 000		62 000		20 000		18 500		95 000
Plaquettes/mm3	200 000	190 000	243 000	110 000	160 000	240 000	10 000	39 000	62 000
Leucocytes/mm3	8 600	4 400	3 400	2 900	3 200	7 600	1 600	2 900	3 200
M Richesse	+	+		+			+	0	
O Erythrobl.	21			25,5			40		
E Envahisst	-			-			+	+	
L									
L Dystrophie	-			+			+		
E Macrobl.	-			+			+		
Maturation	+			+			+		
Histologie	BM -								
Sidérémie	25		80		30		100		70
VMA	20		12	12	7				13
HVA	39		20	54	20				25
DOPAMINE	1172		1668						
Transfusions	+	+	+	+			+	+	+
Chimiothérapie	!	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiothérapie	(2000 rads sur l'hémi-abdomen)		V C	!	!	-	VCR-	(1700 rads crâne, face et cou)	
Evolution			Stabilisation mais					Aggravation loco-régionale et métastases	
Clinique			lymphographie pathologique					à distance, osseuses, Hutch. + gangl. dist.	

B... Sylvie n° 12/70-3962 Début à 2 ans 1 mois = J1 Observation n° 15
née le 18/2/68

Siège de la tumeur primitive : Thoracique

Métastases : Pas de métastases

Squelette normal. Moelle non envahie.

Durée de l'évolution : 12 mois

Vivant. Va bien.

Date	J1	J60	J 75	J 118	J 166	J 240
Hb (g/100 ml)	11,5	10	11,5	9,5	11	10,5
NR/mm3	4,040	4,580				3,100
Ht	38	39				
CCHM	30	26				
VCM	94	85				
Réticulocytes		91 500				
Plaquettes/mm3		300 000	350 000	350 000	180 000	300 000
Leucocytes/mm3	7 400	10 500	5 300	4 600	5 000	5 000
M Richesse	+					
O Erythrobl.	24					
E Envahisst	-					
.						
Sidérémie	62	80				
VMA	174	7		7	8	
HVA		16		18	29	
DOPAMINE	5 084	320				
Chimiothérapie	OP ! - - - - - V C					
Radiothérapie	(exérèse) (3 000 rads sur le lit tumoral)					
Evolution	Aucune reprise tumorale. Aucune métastase.					
Clinique						

D... Thierry	né le 24/7/66	n° 12/70-3284	Début à 3 ans 9 mois J 1 = + 1 mois	Observation n° 16
Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal				
Métastases : Squelette normal, sauf peut-être métastase d'un col fémoral. Moelle envahie				
Ganglionnaires régionales (lymphographie)				
			Durée de l'évolution : 1 mois 1/2	Décédé

Date	J 1	J 15
Hb (g/100 ml)	10,3	5,6
NR/mm3	3,210	2,120
Ht		23
CCHM		24
VCM		108
Réticul./mm3		38 000
Plaquettes/mm3		170 000
Leucocytes/mm3		12 700
M Richeesse	+	0
O Erythrobl.	45	rares
E Envahisss	?	+
L		
L Dystrophie	+	+
E Macrobl.	+	+
Maturation	+	+
VMA	329	
HVA	146	
DOPAMINE	1 288	
Evolution		
Clinique		
		Décès par collapsus brutal

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal

Métastases : Squelette normal ; moelle non envahie

Lymphographie non faite

Métastase au niveau d'un cordon spermatique

Durée de l'évolution : 10 mois

Vivant

Va bien.

Date	J 1	J 20	J 27	J 35	J 55	J 90	J 110	J 124	J 152	J 192
(Hb (g/100 ml)	14	8,7	7,85	7,5	14,9	11,6	10,8	10,2	10,5	10,2
(NR/mm3	3,650	3,050	2,880		4,350	3,700	4,160	4,080	3,820	3,920
(Ht	40	31	28		42	33	40	39	38	38
(CCHM	35	28	28		35	35	27	26	28	27
(VCM	109	102	97		96	89	96	96	99	97
(Réticul./mm3		460 000	29 000		74 000					
(Plaquettes/mm3	170 000	430 000	440 000	26 000	310 000	560 000	245 000	320 000	340 000	380 000
(Leucocytes/mm3	11 300	8 200	2 300	1 800	6 000	9 700	10 000	9 600	9 600	9 000
(M Richeesse		+	-							
(O Erythrobl.		20	11							
(E Envahisst		-	-							
(L										
(L Dystrophie		+	+							
(E Macrobl.		+	+							
(Maturation		-	+							
(Sidérémie		20			160					
(VMA	304	191	147		40			9		8
(HVA	194	134	99		66			5		44
(DOPAMINE	380	375			960					
(Transfusions										
(Chimiothérapie	!									
(Radiothérapie										
(Evolution		Régression progressive			Pas de reprise tumorale			Exploration chirurgicale au		
(Clinique		(1500 rads 1/2 abd.)			9ème mois : normale					

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Squelette normal ; moelle non envahie.
Ganglionnaires régionales (clinique et exploration chirurgicale)

Durée de l'évolution : 10 mois
Décédé

Date	J 1	J 10	J 60	J 57	J 128	J 183	J 191	J 205	J 245
Hb (g/100 ml)	12	10,9	10,1	11,7	12	11,6	11,8	11,5	10,5
NR/mm3		3,880	4,170	3,680		3,600	3,630		
Ht		36	39			35	36	35	
CCHM		30	26			33	33	33	
VCM		93	93			97	99		
Réticul./mm3		124 000	50 000	33 000					
Plaquettes/mm3	290 000	380 000	132 000		210 000	280 000	270 000	120 000	140 000
Leucocytes/mm3	3 800	1 720	5 700		4 000	3 500	4 100	3 800	9 800
M Richesse	+	+	+	-	-	+	+	+	+
O Erythrobl.	26		20	8	32	25		53	22
E Envahis	-		-	-	-	-		-	-
L Dystrophie	+	+	+	-	+	+		+	+
L Macrobl.	+	+	+	-	+	+		+	+
E Maturation	+	+	+	+	+	+		+	+
Sidérémie			100						
VMA			7		6,5		10	13	
HVA			29		29		50	100	
DOPAMINE					2468				
Transfusions				+					
Chimiothérapie	!- V -!			!- - - - V C- - - !			!- VCR -!	!- C -!	
Radiothérapie	(2000 rads loge)		(2000 rads 1/2 abdomen)				(3000 rads médiastin + sus-clav.)		
	(rénale)						(1700 rads sur le bassin)		
Evolution	Diagnostic de	OP	Stabilisation				Apparition d'adénopathies médiastinales	-V-	
Clinique	néphroblastome	(urétéronéphrectomie)	Lymphographie				métastatiques, puis pelviennes. Amélioration transitoire, reprise terminale		
	+ 4 injections		pathologique						
	Actinomycine D								

C... Corinne née le 4/4/68 n° 12/70-4165 Début : 2 ans 1 mois = J 1 Observation n° 19

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Squelette normal ; moelle non envahie
Ganglionnaires régionales (lymphographie)

Date	J 1	J 15	J 25	J 32
Hb (g/100 ml)	9,9	7,1	12,05	12,7
NR/mm3	3,460	3,160	4,910	4,920
Ht		33	46	47
CCHM		22	26	27
VCM		104	94	95
Réticul./mm3		175 000	8 000	10 000
Plaquettes/mm3	280 000	400 000		
Leucocytes/mm3	30 400	18 400	8 100	
M Richesse	++	++		
O Erythrobl.	19,5	36,5		
E Envahisst	-	-		
L				
L Dystrophie		+		
E Macrobl.		+		
Maturation		-		
Sidérémie		55	65	
VMA		31	29	
HVA		185	171	
DOPAMINE		2488		
Transfusions		++		
Chimiothérapie		! - - - - - V C - - - - - !		
Radiothérapie		(2 000 rads 1/2 abdomen)		
Evolution		Régression tumorale permettant OP : exérise difficile		
Clinique		Colectomie transverse. Décès post opératoire		

B... Philippe né le 16/3/69 n° 12/70-4613 Début à 14 mois J1 = + 15 jours (observation n° 20

Siège de la tumeur primitive : rétro-péritonéal

Métastases : Osseuses multiples, Hutchinson ; moelle envahie
Lymphographie non faite

Durée de l'évolution : 4 mois 1/2
Lécédé

Date	J 1	J 8	J 15	J 24	J 3E	J 95
Hb (g/100 ml)	9,4	8	8,8	13	11	11
NR/mm3	3,610	3,240	3,090	4,900	4,300	
Ht	33	34	33	40	35	
CCHM	28	24	27	32	31	
VCM	91	105	107	82	81	
Réticul./mm3	120 000	71 000	80 000			
Plaquettes/mm3	280 000	330 000	280 000	140 000	110 000	185 000
Leucocytes/mm3	5 900	3 600	1 650	1 350	2 100	4 800
M Richesse		0	0			+
O						
E Envahisst.		+	+			+
.						
VMA	14					
HVA	198					
DOPAMINE	772					
Transfusions				+		+
Chimiothérapie						
Radiothérapie		(1300 rads face face + crâne)	(1700 rads 4 membres)		VC	
Evolution						Reprise tumorale. Métastase
Clinique						hépatique. Envahissement paroi thoracique, epcht hémorragique

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal

Siège de la tumeur primitive : rétroperitoneale	Durée de l'évolution : 3 mois
Métastases : Osseuses multiples. Hutchinson. Moelle envahie	Décédé
Ganglionnaires régionales (clinique) et à distance	
Lymphographie non faite.	

Date	J 1	J 8	J 17	J 23	J 30	J 44	J 47	J 52	J 56	J 70
Hb (g/100 ml)	6	7,45	12,9	9,5	7,2	4	6,3	8,6	12,5	6,5
NR/mm3	2,390	2,900	4,100		2,720			2,340		1,900
Ht		30	41	32	25	16		24		
CCHM		25	31	30	29	25		36		
VCM		103	100		92			103		
Réticul./mm3		43 500	16 500		109 000			65 500		
Plaquettes/mm3	150 000	150 000	90 000	92 000	46 000	35 000	16 000	10 000		20 000
Leucocytes/mm3	3 300	4 100	5 400	2 500	2 500	5 000	2 300	4 200		2 000
M Richesse		0		+		+				
O Erythrobl.		rares		48		32				
E Envahis	+	+		-		+				
L										
L Dystrophie		+		+		+				
E Macrobl.				+		+				
Maturation				-		-				
Sidérémie				110				115		
VMA		9		9	9			8		
HVA		91		73	53			73		
Transfusions	+	+			+	+	+	+	+	+
Radiothérapie	(1700 rads crâne)			(1700 rads 4 membres)				(1000 rads abdomen)		
Evolution				Stabilisation				Aggravation. Nouvelles métastases osseuses et		
Clinique								ganglionnaires, métastase hépatique		

Siège de la tumeur primitive : Inconnu
Métastases : Syndrome de Pepper

Durée de l'évolution : 3 semaines
Décédée

Date	J 1	J 4	J 10
Hb (g/100 ml)	12,5	10,3	9
NR/mm3	3,050	3,280	2,780
Ht		33	
CCHM		31	
VCM		101	
Réticul./mm3		7 500	
Plaquettes/mm3	80 000	86 000	11 000
Leucocytes/mm3	1 500	10 700	1 000
MOELLE		Sang	
Sidérémie		108	
VMA	696		
HVA	216		
Chimiothérapie	! - - - - I V - I C - - - - !		
Radiothérapie	(1 000 rads sur le foie)		
Evolution			Septicémie à
Clinique			pyocyannique

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal

Durée de l'évolution : 3 mois 1/2
DécédéMétastases : Osseuse unique du tibia, reste du squelette normal
Moelle non envahie. Ganglionnaires régionales (clinique)
Lymphographie non faite. Hépatique (hépatomégalie)

Date	J 1	J 4	J 3	J 11	J 15	J 21	J 36	J 43	J 65	J 70	J 77
Hb (g/100 ml)	5	6,7	5,2	5,1	12,5	15	14,6	14,2	9,5	10,9	8,1
NR/mm3	2,300		1,920		3,800	5,390	4,400	4,790	3,000	3,200	
Ht	21		18		38	50	45	44		32	26
CCHM	24		29		33	30	32	32		34	31
VCM	91		94		100	93	102	92		100	
Réticul./mm3	230 000		5 000				4 500		45 000	14 000	
Plaquettes/mm3	240 000	150 000	52 000	36 000	3 000	120 000	130 000	200 000	230 000	150 000	56 000
Leucocytes/mm3	7 300	9 300	2 200	1 700	1 150	4 600	2 600	7 600	6 300	3 400	460
M Richesse	+		+		-	-	+			+	
O Erythrobl.	38		82		36	9	48,5			17	
E Envahis.	-		-		-	-	-			-	
L					+	+	+			+	
L Dystrophie			+		+	-	+			+	
E Macrobl.			+		+	-	+			+	
Maturation			-		+	+	+			-	
Sidérémie	25			60							
VMA	14				14		9		14		
HVA	173				123		97		124		
Transfusions		+	+	+	+						+
Chimiothérapie			!- VCR -!			!- VCR -!			!- - - VCR - - - !		
Radiothérapie			(200) rads sur 1/2 abdomen			(1700 rads 2 mbres inf.)					
Evolution			Stabilisation loco-régionale		Epanchement pleural néoplasique		Extension métastatique osseuse		-V- Aggravation loco-		
Clinique										régionale. Nouvel épanchement pleural	

V... Luc né le 9/6/67 n° 12/70-3419

Début à 3 ans 5 mois = J 1

Observation n° 28

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Osseuses multiples. Moelle envahie
Ganglionnaires régionales (clinique)
Lymphographie non faite

Durée de l'évolution : 3 mois 1/2
Décédé

Date	J 1	J 2	J 8	J 15	J 42
Hb (g/100 ml)	4,5	3,3	10,3	7,5	9,5
NR/mm3	2,010		4,060	2,550	
Ht	17		31	24	
CCHM	26		33	31	
VCM	85		76	94	
Réticul./mm3	100 500		44 500	37 500	
Plaquettes/mm3	79 000		18 000	47 000	
Leucocytes/mm3	1 450		2 900	1 620	
M Richeesse		0			0
O					
E Envahisst		+			+
L					
L Histologie				BM +	
E					
Sidérémie	50		Fer 59		
VMA		28			
HVA		108			
Transfusions	+	++			+
Chimiothérapie		! - - - - V C R - - - !			
Evolution Clinique				-C V- Aggravation. Extension des métastases osseuses Hutchinson	

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Osseuse temporale, reste du squelette normal, moelle non envahie ; ganglionnaires régionales (lymphographie) et à distance

Durée de l'évolution : 6 mois
Vivant
En évolution

Date	J 1	J 6	J 12	J 20	J 27	J 34	J 40	J 90	J 135	J 160	J 180
Hb (g/100 ml)	9,5	10,6	10,7	12,1	11,5	11,9	11,5	11	10,5	7	8,7
NR/mm3	4,110	4,635	3,660	3,470	3,420	4,000	3,375				3,100
Ht		37	29	35	33	34					26
CCHM		29	37	35	35	35					33
VCM		80	79	101	96	85					84
Réticul./mm3		33 500	51 000	10 500	65 000	60 000					310 000
Plaquettes/mm3		230 000	130 000	160 000	192 000	185 000	240 000	240 000	150 000	452 000	380 000
Leucocytes/mm3	7 100	4 700	5 500	2 300	1 600	2 200	7 000	7 000	2 720	5 800	23 400
M Richesse	+						+		+	+	+
O Erythrobl.	27,5						42,5		38,5	77	40
E Envahis	-						-		?	-	-
L											
L Dystrophie	+						-		+	+	-
E Macrobl.	+						-		+	+	+
Maturation	+						+		+	+	+
Histologie		BM +									
Sidérémie	23			Fer 59							
VMA	9	18			13	15		19	71	23	
HVA	41	41			38	56		47	33	78	
DOPAMINE		2990							4232		
Transfusions	+			+							+
Chimiothérapie											
Radiothérapie											
Evolution											
Clinique											

!- - - - - VCR - - - - - !
(3300 rads sur le crâne + 500 rads)
(sur le temporal)

Régression

-CV-

Reprise évolutive, adéno-
pathies métastatiques multiples

F... Maria née le 1/7/67 n° 12/70-6504 Début à 3 ans 1 mois = J 1 Observation n° 30

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Squelette normal ; moelle non envahie
Ascite chyleuse ; épanchement pleural néoplasique
Lymphographie non faite

Durée de l'évolution connue : 2 mois
raisonnablement décelée

Date	J 1	J 14	J 21	J 28	J 35	J 42
Hb (g/100 ml)	10,5	9	8,6	9,65	13	13
NR/mm3		3,500	3,300		4,000	
Ht	39	33	30	31	39	
CCHM	27	27	29	31	33	
VCM		94	91		98	
Réticul./mm3		94 500	119 000			
Plaquettes/mm3	500 000	610 000	150 000	142 000	64 000	14 000
Leucocytes/mm3	13 000	11 000	10 500	1 100	2 800	800
M Richesse	-	+				
O Erythrobl.	18	11				
E Envahisst	-	+				
L Dystrophie	-	-				
L Macrobl.	-	-				
E Maturation	+	+				
Sidérémie	80					
VMA	446	407	488			
HVA	388	357	399			
Transfusions				+	+	
Chimiothérapie	! - - - Bléomycine - - - - - !					
Radiothérapie				(2 000 rads sur l'abdomen)		
Evolution						
Clinique						

Aggravation. Apparition de métastases ganglionnaires sus-claviculaires
Perdu de vue.

L... Loïc
né le 9/12/69
n° 12/70-7548
Début à 10 mois = J 1
Observation n° 31

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Pas de métastase.
Squelette non fait ; moelle normale
Lymphographie non faite

Durée de l'évolution : 1 semaine
Décédé

Date	J 1	J 3
Hb (g/100 ml)	12	
NR/mm3	4,500	
Ht	38	
CCHM	32	
VCM	84	
Réticul/mm3	90 000	
Plaquettes/mm3	390 000	
Leucocytes/mm3	8 000	
M Richesse	+ +	
O Erythrobl.	28	
E Envahisst	-	
L	-	
L Dystrophie	-	
E Macrobl.	-	
Maturation	+	
VMA	383	
HVA	288	
Evolution	Intervention. Exérèse difficile	
Clinique	Lésion de l'aorte englobée par	
	la tumeur.	
	Décès post-opératoire	

L... Pierre-Jean n° 12/70-6566 Début à 2 ans 8 mois Observation n° 32
né le 15/10/67 J1 = + 2 mois 1/2 (soit 10 jours après la 1ère intervention)

Siège de la tumeur primitive : thoracique bilatéral
Métastases : Squallette normal.
Durée de l'évolution : 7 mois 1/2
Vivait. Va bien
Pas de métastases

Date	J1	J20	J27	J34	J50	J120
HB (g/100 ml)	11	15,8	14,5	12,8		9,5
NR/mm3		5,200	4,300	5,100		
Ht	36	48	43	41		
CCHM	30,5	33	34	31		
VCM		92	100	80		
Réticul./mm3		34 000	21 500	20 500		
Plaquettes/mm3	650 000	410 000	300 000	340 000		243 000
Leucocytes/mm3	7 700	7 500	6 700	3 300		3 900
M Richeesse			+			+
O Erythrobl.			12			15
E Envahisst						
L Dystrophie						
L Macrobl.						
E Maturation			+			+
Sidérémie	85					
VMA	10	12,5		10,5		14
HVA	26	39		32		23
DOPAMINE						2 120
Transfusions		+				
Chimiothérapie					V C	
Radiothérapie						
Evolution						
Clinique						

Exérèse de la tumeur thoracique gauche
avant son admission à l'I. G. R.

Exérèse de la : Aucune
tumeur thora- :
cique droite : métastase

L...	Sylvie	n° 12/70-6152	Début à 18 mois
		née le 21/12/68	J1 = + 1 mois 1/2

Siège de la tumeur primitive : thoracique
Métastases : Pas de métastase. Squelette normal
Moelle non envahie

(NB : Syndrome oculo-cerebello-myoelone)

Durée de l'évolution : 9 mois
vivante. Va bien

Date	J1	J5	J29	J36	J100	J215
Hb (g/100 ml)	12,3	:	10,1	9,8	10,5	11,5
NR/mm ³	:	:	3,800	4,230	:	:
Ht	:	:	33	33	:	:
CCHM	:	:	31	30	:	:
VCM	:	:	87	78	:	:
Réticul./mm ³	:	:	:	67 500	:	:
Plaquettes/mm ³	290 000	:	360 000	260 000	266 000	230 000
Leucocytes/mm ³	12 300	:	2 100	2 800	4 700	11 200
M Richeesse	+	+	:	:	:	:
O Erythrobl.	17	:	:	:	:	:
E Envahisst	-	:	:	:	:	:
L Dystrophie	-	:	:	:	:	:
L Macrobl.	-	:	:	:	:	:
E Maturation	+	:	:	:	:	:
VMA	79	:	11	:	7	7
HVA	39	:	26	:	21	:
Dopamine	572	:	:	:	:	:
Chimiothérapie	:	:	:	:	:	:
Radiothérapie	:	:	:	:	:	:
Evolution	:	:	:	:	:	:
Clinique	:	:	:	:	:	:

(3 000 rads sur le lit tumoral)

Pas de métastases

Exérèse com- :
plète de la :
tumeur tho- :
racique :

Siège de la tumeur primitive : Thoracique bilatéral
Métastases : osseuses multiples ; moelle envahie

Durée de l'évolution : 1 mois 1/2
Décédé

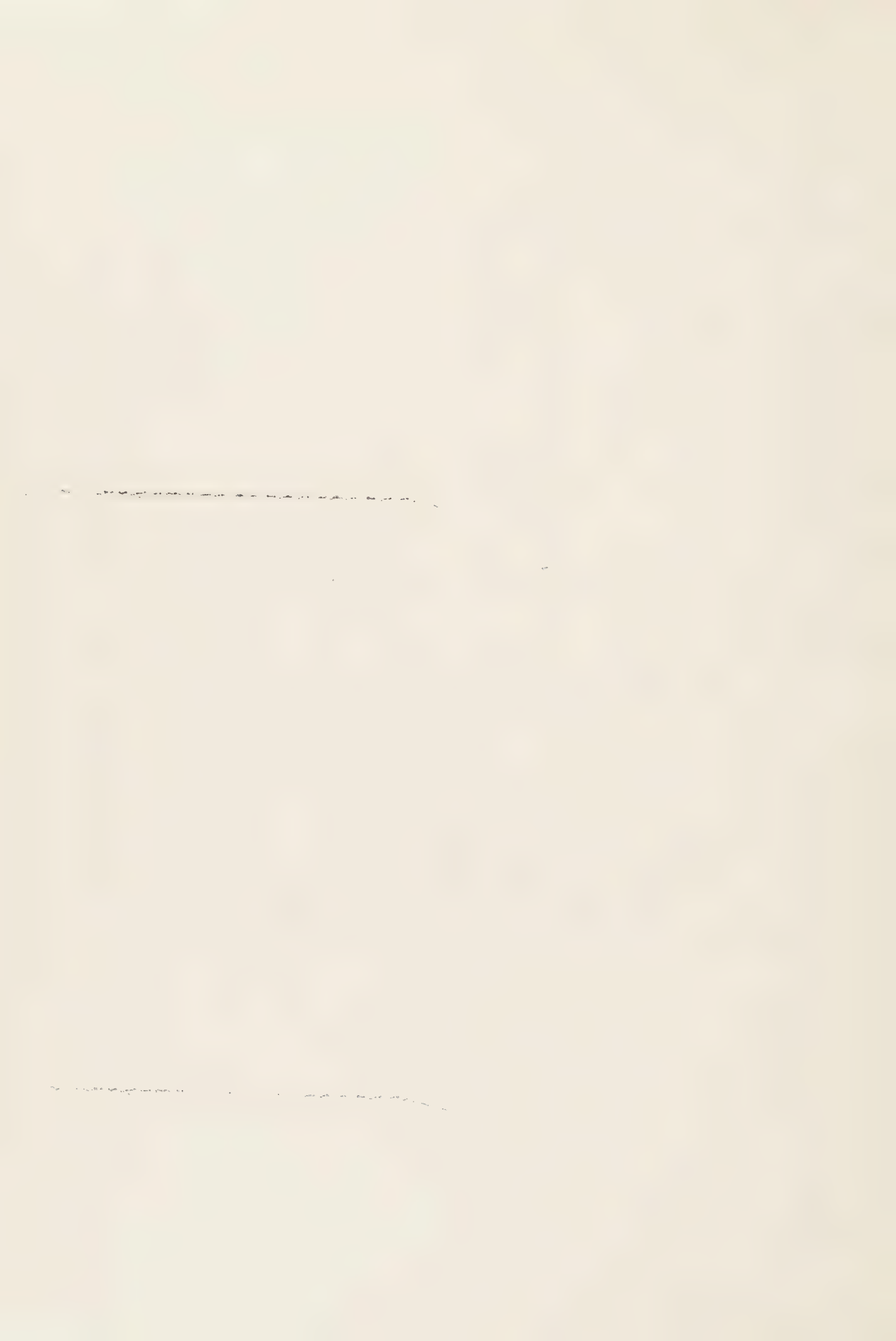
Date	J 1	J 30	J 34	J 40
Hb (g/1 00 ml)		11,1		10,8
NR/mm3	3,220	4,010	9,5	
Ht		32		
CCHM		35		
VCM		80		
Plaquettes/mm3	310 000	310 000	650 000	3 000
Leucocytes/mm3	4 200	4 500	3 300	2 000
M Richeesse	+	+		
O Erythrobl.	24	46		
E Envahisst	+	-		
L				
L Dystrophie		+		
E Macrobl.		-		
Maturation		+		
VMA		13		
HVA		95		
Transfusions				+
Chimiothérapie	! - - - - V C - - - - !			
Radiothérapie	(1 700 rads bassin, 2 mbres inférieurs crâne, rachis, médiastin)			
Evolution Clinique	Décès dans un syndrome hémorragique diffus avec grande thrombopénie (Syndrome de coagulation intra-vasculaire probable)			

C... Daniel
né le 3/10/64
n° 12/70-8436

Début : 3 ans 10 mois
J 1 = + 4 mois
(diagnostic initial de RAA, traité par pénicilline et corticoïdes, puis diagnostic de lymphosarcome, traité par 4 injections de Vincalécoblastine et Corticoïdes)

Observation n° 35
Durée de l'évolution : 5 mois 1/2 -- Vivant En évolution

((	Date	J 1	J 8	J 32	(
((	Hb (g/100 ml)	10,1			(
((	NR/mm3	3,640	9	8,8	(
((	Ht	36		3,340	(
((	CCHM	28			(
((	VCM	99			(
((	Réticul./mm3	116 000			(
((	Plaquettes/mm3	150 000	150 000	211 000	(
((	Leucocytes/mm3	4 600	3 300	3 600	(
((	M Richesse	+			(
((	O Envahisst	+			(
((	E				(
((	L Histologie	BM +			(
((	Sidérémie	140			(
((	VMA	216			(
((	HVA	217			(
((	Chimiothérapie	! - - - - - V C - - -			(
((	Evolution	--V--			(
((	Clinique	Aggravation.			(
((		Métastases osseuses s'étendent			(
((		Hutcainsor			(



Siège de la tumeur primitive : Thoracique
Métastases : Syndrome de Pepper
Squelette normal

Durée de l'évolution : 3 mois 1/2

Vivante, va bien

Date:	J 1	J 12	J 20	J 34	J 43	J 65	J 75	J 95
Hb (g/100 ml)	12,7	12,4	11,2	11,5	:	12,7	12,3	12
NR/mm ³	3,840	3,300	3,000	3,300	:	:	3,060	:
Ht	42	36	30	31	:	36.	33	:
GCHM	30	36	37	37	:	35	37	:
VCM	109	109	100	94	:	:	108	:
Réticul./mm ³	27 000	82 500	240 000	:	:	:	138 000	:
Plaquettes/mm ³	270 000	290 000	100 000	230 000	:	145 000	106 000	260 000
Leucocytes/mm ³	13 300	4 000	7 400	6 000	:	13 000	7 800	10 900
M Richeesse	:	+	:	:	:	:	+	+
O Erythrobl.	:	33	:	:	:	:	26	17
E Envahisst	:	-	:	:	:	:	-	-
L	:	:	:	:	:	:	:	:
L Dystrophie	:	-	:	:	:	:	-	-
E Macrobl.	:	+-	:	:	:	:	-	-
Maturation	:	+	:	:	:	:	+	+
Sidérémie	:	:	:	:	:	90	:	:
VMA	1527	980	789	506	:	252	:	:
HVA	875	412	375	318	:	190	:	:
DOPAMINE	5244	:	:	:	:	:	:	:
Chimiothérapie :	! - - V C - !	:	:	:	:	:	:	:
Radiothérapie :	(600 rads sur le foie) (800 rads T Thoracique)	:	:	:	:	:	:	:
Evolution Clinique	: Régression du foie et de la tumeur thoracique	:	:	:	:	Exérèse de : la tumeur thoracique:	-CV- Foie presque normal	:

M... Sylvie
née le 13/11/62
n° 12/70-5414
Début à 7 ans 3 mois
J1 = + 4 mois
Observation n° 40

Siège de la tumeur primitive : rétropéritonéal
Métastases : Osseuses multiples, Hutchinsonson ; moelle envahie.
Lymphographie non faite
Hépatique (hépatomégalie ++)

Durée de l'évolution : 9 mois
Décédée

Date	J1	J3	J30	J40	J45	
Hb (g/100 ml)	9	8,9	8,5	9,5	10,7	
NR/mm3	3,200	3,230		3,380	3,840	
Ht	28	28		35	37	
CCHM	32	32		27	29	
VCM	87	86		103	97	
Réticul./mm3					183 000	
Plaquettes/mm3	250 000	285 000	97 000	78 000	700 000	
Leucocytes/mm3	6 200	6 200	5 700	8 300	11 500	
M Richesse		-		0		
O						
E Envahisst		+		+		
.						
Sidérémie				95		
VMA			684	822		
HVA			526	579		
DOPAMINE			964			
Chimiothérapie	V C - - - - -					
Radiothérapie	(1 700 rads surlle crâne, 850 rads mbres supérieurs)					
	(1 500 rads sur l'abdomen)					
Evolution	Stabilisation					: Pas de ren-
Clinique	Pas de régression.					: seignement
						: sur la périod-
						: de terminale

R... Thierry né le 29/11/65 n° 12/70-7294 Début à 4 ans 9 mois = J1 Observation n° 41

Siège de la tumeur primitive : thoracique
Durée de l'évolution : 5 mois
Métastases : Squelette normal ; Moelle non envahie
Vivant. Va bien
Ganglionnaires régionales (clinique)

Date	J1	J30	J55	J57	J85	J140
Hb (g/100 ml)	11	11,5	13		11	12
NR/mm3	3,900		4,300			
Ht	37		37			
CCHM	30		35			
VCM	95		86			
Plaquettes/mm3	230 000	160 000	420 000		170 000	192 000
Leucocytes/mm3	9 200	5 900	4 400		7 100	3 000
M Richesse	++	++				
O Erythrobl.	28	30				
E Envahis	-	-				
L	-	-				
L Dystrophie	-	-				
E Macrobl.	-	-				
Maturation	+	+				
VMA	10					
HVA	11					
Chimiothérapie	! - - - - - V C - - - - !				! - - - - - V C - - - -	
Radiothérapie	(3 000 rads apex et axillaire					
	gauche. 3 500 rads aires					
	cervicales					
Evolution	Régession des adénopathies			Exérèse totale	Pas de	
Clinique				de la tumeur	métastases	
				de l'apex		

Début : 7 mois J 1 = + 3 semaines

n° 12/70-9107

né le 30/3/69

O... Smaïl

Durée de l'évolution : 1 mois
Décédé

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Pas de métastases. Squelette normal ;
moelle non envahie. Lymphographie
non faite

Date	J 1	J 5	J 8
Hb (g/100 ml)	4,2	10,8	7
NR/mm ³		3 900	
Ht			21
CCHM			33
Réticul. %	6		
Plaquettes/mm ³	110 000		225 000
Leucocytes/mm ³			7 800
M Richesse	+		
O Erythrobl.	42		
E Envahisst			
L			
L Dystrophie	+		
E Macrobl.	-		
Maturation	+		
Sidérémie			95
VMA	13		
HVA	190		
Transfusions		+	+
Evolution			Hémopéritoine
Clinique			Rupture tumorale?

D... Sandra n° 12/70-9272

née le 30/5/65

Début à 5 ans 6 mois
J 1 = + 2 semaines

Observation n° 44

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Squelette normal, moelle envahie
ganglionnaires régionales (lymphographie)

Durée de l'évolution : 2 mois 1/2
Vivant : en évolution

Date	J1	J5	J14	J21	J28	J50
Hb (g/100 ml)	10,6	9,8	10,1	10,2	10,1	8,4
NR/mm3	4,030	3,400	3,190	3,600	3,700	3,220
Ht	36	30		33	35	27
CCHM	29	33		31	29	31
VCM	89	88		92	95	84
Réticulocytes	173 000	88 500	121 000	82 800	40 500	
Plaquettes/mm3	200 000	150 000	340 000	290 000	80 000	100 000
Leucocytes/mm3	16 100	9 600	2 500	4 500	4 000	4 600
M Richesse		+	+			
O Erythrobl.						
E Envahisst		+	+	+		+
Histologie		BM +				
Sidérémie	105	130		90		
VMA	261			224		
HVA	265			245		
Transfusions			+			+
Chimiothérapie		!		VC		
Radiothérapie			(3 500 rads sur hémi-abdomen)			
Evolution				CZ		Stabilisation
Clinique						

Début à 1 an 11 mois
J 1 = + 1 mois 1/2

n° 12/73-9419

C... Corinne née le 20/11/68

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Squelette non fait ; moelle non envahie
Ganglionnaires à distance (adénopathies
médiastinales) Lymphographie non faite

Durée de l'évolution : 4 mois
Décédé

Date	J 1	J 8	J 15	J 21	J 42	J 48
Hb (g/100 ml)	7	11,2	7,8	9,4	12,2	9,5
NR/mm3	3830	2,810	2,600	2,750	3,600	2,750
Ht	21	35			35	27
CCHM	33	32			35	35
VCM	74	92			97	99
Réticul./mm3	190 000	266 000		55 000	144 000	165 000
Plaquettes/mm3	370 000	72 000	80 000	380 000	72 000	92 000
Leucocytes/mm3	7 600	5 800	8 800	6 400	4 500	3 100
M Richeesse	+		+			+
O Erythrobl.	44,5		29		23	43,5
E Envahisss	-		-			-
L						
L Dystrophie	+		-			-
E Macrobl.	+		-		+	-
Maturation	-		+		+	+
Sidérémie	55	59	XXXXXXX	XXXXXX	65	
VMA	11			12	10	
HVA	26			18	31	
DOPAMINE				2732	1873	
Transfusions	+	+	+			
Chimiothérapie			Bléomycine			
Radiothérapie			(2500 rads 1/2 abdomen)		(1000 rads 1/2 abdomen)	
Evolution						
Clinique						

-CZ-
Régressior. mais décès par
neuropathie infectieuse

Stabilisation locale mais extension
des métastases ganglionnaires à distance

Bléomycine
(2500 rads 1/2 abdomen)

- V C- - - !
(1000 rads 1/2 abdomen)
(2000 médiastin 2 aires cerv.)

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal

Métastases : Syndrome de Pepper

Squelette normal. Moelle envahie

Durée de l'évolution : 6 semaines
Vivant - En évolution

Date	J 1	J 8	J 14	J 25	J 40
Hb (g/100 ml)	9,6	10,6	9,8	10,6	11,6
NR/mm3	3,240	3,000	3,300	3,230	3,730
Ht	33	32	32	33	35
CCHM	29	31	32	32	33
VCM	102	97	97	102	94
Réticul./mm3	102 500	84 000	46 500	113 000	230 000
Plaquettes/mm3	400 000	390 000	560 000	1 050 000	300 000
Leucocytes/mm3	13 000	10 000	5 200	10 600	11 100
M Richeesse	+	+	+	+	+
O Erythrobl.	29	11,5	11,5	22,5	
E Envahisst	+	?	?		
L					
L Dystrophie	-	+	+	+	+
E Macrobl.	-	+	+	+	+
Maturation	+	+	+		
VMA	1 030	888			350
HVA	397	296			124
DOPAMINE		3 382			2 643
Chimiothérapie	!			V C	
Radiothérapie		(1 000 rads sur le foie)			
Evolution				-CZ-	-CZ-
Clinique				Régression importante de	
				l'hépatomégalie	

Siège de la tumeur primitive : thoracique
Métastases : Squelette normal, moelle non envahie
Ganglionnaires régionales (clinique)

Durée de l'évolution : 2 mois 1/2
Vivant
En évolution

Date	J 1	J 8	J 15	J 50	J 57	J 64
Hb (g/100 ml)	10,4	10	11,5	14,8	13,6	12,3
NR/mm3	3,300	3,600	3,700	4,400	4,640	4,060
Ht	30'	33	38		37	35
CCHM	35	30	30		37	35
VCM	91	92	103		80	85
Réticul./mm3		25 000	63 000		39 000	85 000
Plaquettes/mm3	700 000	600 000	350 000	400 000	320 000	300 000
Leucocytes/mm3	12 400	14 000	3 800	8 600	8 100	1 700
M Richeesse	+	+	+	+		+
O Erythrobl.	22	41,5	24	30		60,5
E Envahisst	-	+	-	-		-
L Dystrophie	+	+	+	+		+
L Macrobl.	+	+	+	+		+
E Maturation	-	-	-	+		-
Histologie			BM -		BM -	
VMA	186		155		119	61
HVA	212				127	88
DOPAMINE			1 304		1 563	
Chimiothérapie	!	V C	!	!	- C V	-
Radiothérapie	(1700 rads médiastin)			(1700 rads médiastin + 2300 rads creux) (axillaire et 2600 rads aires cervicales)		
Evolution		C Z				Régression
Clinique						Pas de métastase à distance

H... Laurence née le 29/1/63 n° 12/69-5440

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Squelette normal ; moelle non envahie
Ganglionnaires à distance et régionales
(lymphographie)

Début à 6 ans 1/2 J 1 = + 15 mois,
moment où apparaissent des métastases
ganglionnaires cervico-médiastinales,
alors qu'allait bien depuis plus de
un an
Durée de l'évolution : 18 mois. Vivant, en évolution

Date	J 1	J 10	J 38	J 50	J 60	J 90
Hb (g/100 ml)	12,9	13,3	12,5	12,1	13,3	15,6
NR/mm3	4,000	4,550	4,000			4,960
Ht	39	40	36			
CCHM	33	34	35			
VCM	98	88	90			
Réticul./mm3	44 000					
Plaquettes/mm3	320 000	220 000	200 000	200 000	360 000	260 000
Leucocytes/mm3	6 700	7 600	4 600	3 200	3 100	4 400
M Richeesse	++		++			
O Erythrobl.	15		12			
E Envahisst	-		-			
L						
L Dystrophie	-		-			
E Macrobl.	-		-			
Maturation	+		+			
Histologie	BM -					
Sidérémie	110					
VMA	4		4			
HVA	12		7			
DOPAMINE	272					
Chimiothérapie		! - - - - - V C - - - - - !				
Radiothérapie		(3500 rads médiastin sup. et aires)				
		(cerv. 2700 rads médiastin inférieur)				
Evolution		Exploration chirurgicale, vérifie				
Clinique		la présence d'adénopathies lombos-				
		aortiques métastatiques				

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Osseuses multiples. Moelle envahie
Ganglionnaires régionales (lymphographie)

Durée de l'évolution : 2 mois
Vivant, en évolution

Date	J 1	J 12	J 20	J 27	J 30 à 45	J 48	J 55
Hb (g/100 ml)	7,5	7,8	11,6	11,8		11,7	7,9
NR/mm3	3,100	3,080	3,575	3,600	2,200/3,300	3,790	2,300
Ht	25	26	34	35		32	23
CCHM	30	30	34	34		37	34
VCM	81	84	95	97		85	100
Réticul./mm3	90 000		20 000	47 000		83 500	25 000
Plaquettes/mm3	469 000	531 000	250 000	390 000		30 000	51 000
Leucocytes/mm3	9 600	9 400	4 600	4 400		5 300	3 900
M Richeesse	+		+	+		0	0
O							
E Envahisst	+		+	+		+	+
L							
L Histologie				BM +			
E							
Sidérémie	45		65				
VMA			498	342			
HVA			208	182			
DOPAMINE			2275				
Transfusions	+	+	+	+	+		+
Chimiothérapie							
Radiothérapie							
Evolution							
Clinique							

! - - - - Bléomycine - - !
(1300 rads 2 mbres sup.)

! - - - - VC - - - - !
(1300 rads rachis lomb.)

-C Z -

-CZ-

Aggravation progressive, nouvelles métastases osseuses et ganglionnaires

A... Nathalie née le 4/10/69 n° 12/71-210 Début à 15 mois J 1 = + 8 jours Observation n° 51
(après 1 injection de C)

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal, en sablier

Métastases : Osseuses multiples, moelle envahie

Ganglionnaires régionales (clinique, hépatique (hépatomégalie))

Durée de l'évolution : 3 semaines
Décédé

Date	J 1	J 2	J 8	J 13
Hb (g/100 ml)	5,4	8,5	9,3	7,3
NR/mm3		3,200	3,130	
Ht		28	28	
CCHM		30	33	
VCM		88	90	
Réticul./mm3		243 000	156 500	
Plaquettes/mm3	60 000	80 000	82 000	20 000
Leucocytes/mm3	10 200	10 300	1 480	160
M Richeesse		0	+	
O Erythrobl.			33,5	
E Envahisst		?	+	
L				
L Dystrophie			+	
E Macrobl.			+	
Maturation			-	
Sidérémie			45	
VMA		28		
HVA		198		
DOPAMINE		4 126		
Transfusions	+	+	+	+
Chimiothérapie			! - - - V - - - !	
Radiothérapie			(2000 rads crâne, 1300 rads 4 membres et rachis lomb.)	
Evolution			Décès rapide	
Clinique			Pancytopenie très importante	

siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal, en sablier

Métastases : Pas de métastases cliniquement

Sauelette non fait

Lymphographie non faite, mais

exploration chirurgicale

Durée de l'évolution : 2 mois

Vivante:

Va bien

Date	J 1	J 9	J 28	J 35	J 42	J 50
Hb (g/100 ml)	9,4	14,4	16	14,4	13,1	12,9
NR/mm ³	3,450	4,600	5,000	4,650	3,700	3,900
Ht			48	45	36	35
CCHM			33	32	36	37
VCM			96	97	97	90
Réticul./mm ³			70 000	46 500		62 500
Plaquettes/mm ³			440 000	400 000	370 000	500 000
Leucocytes/mm ³	11 600	16 000	17 900	16 900	9 200	4 400
M Richeesse			+	+		+
O Erythrobl.			10 %			17 %
E Enva hisst			+			+
L						-
L Dystrophie			-			-
E Macrobl.			-			-
Maturation			+			+
Sidérémie					70	
VMA			19		16	
HVA			33		25	
DOPAMINE					349	
Transfusions	+					
Chimiothérapie						
Radiothérapie						
Evolution						
Clinique						

! - - - - V C - - -

(2500 rads rachis lombaire)

Pas de métastases

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal
Métastases : Syndrome de Pepper

Durée de l'évolution : 1 mois 1/2
Vivant, en évolution

Date	J 1	J 4	J 8	J 15	J 17	J 24	J 26
Hb (g/100 ml)	9,5	14	11,4	15,3	14,6	8,5	11,7
NR/mm3	2,680	4,250	3,340		4,690	2,640	
Ht	28	45				25	
CCHM	34	31				34	
VCM	104	106				95	
Réticul./mm3	34 000	110 000	10 000		192 000	230 500	
Plaquettes/mm3	550 000	190 000	88 000	370 000	300 000	50 000	33 000
Leucocytes/mm3	16 400	7 000	11 900	6 700	12 200	7 400	15 400
M Richeesse	++ +		0	+		++	
O Erythrobl.	45,5			2,5		60	
E Envahisst	+		+	-			
L							
L Dystrophie	+			-		+	
E Macrobl.	+			-		+	
Maturation	+					-	
Sidérémie	50						
VMA	1179						
HVA	650						
DOPAMINE	2133						
Transfusions		+					+
Chimiothérapie	! - - - - V C - - - - !						
Radiothérapie	(1 000 rads sur le foie - - - - -)						
Evolution							Pas de régression hépatique
Clinique							

de M... Virginie

née le 1/9/68

n° 12/71-742

Début : 2 ans 3 mois

Observation n° 54

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal

Métastases : Osseuses multiples. Moelle envahie

Lymphographie non faite

Durée de l'évolution : 3 mois

Vivant. En évolution

Date	J 1	J 6	J 9	J 15	J 22
Hb (g/100 ml)	6,1	7,4	7,6	9,2	10,3
NR/mm3	2,390	2,690		3,400	3,360
Ht		23		29	32
CCHM		32		32	32
VCM		85		85	95
Réticul./mm3	133 500	360 000		190 000	84 000
Plaquettes/mm3	322 000	245 000		180 000	53 000
Leucocytes/mm3	8 000	11 900		5 800	4 300
M Richesse	+		+	+	+
O					
E Envahisst	+		+	+	+
L					
L Histologie			BM +		
E					
Sidérémie		70			
VMA			143	39	
HVA			302	207	
DOPAMINE				165	
Transfusions		+			
Chimiothérapie			Bléomycine - - - - -		
Radiothérapie			(1300 rads bassin) (et 2 fémurs)	(1300 rads crâne) (et face)	
Evolution					Régression locale mais apparition nouvelles métastases osseuses (Hutchin.)
Clinique					

Observation n° 55

Début à 2 ans 4 mois
J 1 = + 3 mois

n° 12/71-740

R... François né le 15/6/68

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal

Métastases : Osseuses multiples

Moelle non envahie, ganglionnaires

régionales (lymphographie), hépatique (hépatomégalie)

Durée de l'évolution : 4 mois

Vivant

En évolution

Date	J 1	J 14	J 21	J 28
Hb (g/100 ml)	8,6	9,8	12,2	12,3
NR/mm3	3,700	3,250	4,970	5,230
Ht	30	28	38	38
CCHM	29	35	32	32
VCM	81	86	76	73
Réticul./mm3			15 000	
Plaquettes/mm3	500 000	420 000	220 000	230 000
Leucocytes/mm3	7 400	6 800	7 500	3 200
M Richesse	++ +	+	Sang	Sang
O Erythrobl.	39,5	rare		
E Envahisst	-	+		
L				
L Histologie		BM +		
E				
Sidérémie		70		
VMA		90		58
HVA		78		82
Transfusions			+	
Chimiothérapie				V C - - -
Radiothérapie				(1300 rads bassin et 2 fémurs)
Evolution				Stabilisation
Clinique				

H... Jean-Luc né le 15/3/60 n° 71-313 Début à 10 ans 3 mois J 1 = + 6 mois, soit 1 mois 1/2 après la 1ère intervention Observation n° 56

Siège de la tumeur primitive : Rétropéritonéal, en sablier (Exérèse de la partie intra-rachidienne) et 15 jours après la 2ème intervention (exérèse de la tumeur rétropéritonéale)

Métastases : Pas de métastases. Squelette normal

Médecine non envahie. Lymphographie non faite

Durée de l'évolution : 7 mois

Vivant. Va bien

Date	J 1	J 5	J 25
Hb (g/100 ml)	14,6	13,8	13
NR/mm3	4,740	4,190	
Ht	40	39	
CCHM	36	35	
VCM	84	93	
Réticul./mm3	232 500		
Plaquettes/mm3	390 000	240 000	160 000
Leucocytes/mm3	10 500	8 500	3 200
M Riche	+		
O Erythrobl.	13,5		
E Envahis	-		
L			
L Dystrophie	-		
E Macrobl.	-		
Maturation	+		
Histologie	BM -		
Sidérémie	120		
VMA	7		
HVA	25		
Chimiothérapie	! - - - - - V C - - - -		
Radiothérapie	(4000 rads sur le lit tumoral)		
Evolution	Stabilisation		
Clinique			

BIBLIOGRAPHIE

1. BACHMANN K. D. : Das neuroblastoma sympathicum : Klinik und
prognose von 1 030 fällen.
Zeitschr. Kinderh., 1962, 86, 710
2. BARONTINI de GUTIERREZ : Catecholamine excretion in forty children
with sympathoblastoma.
J. Pediat., 1970, 77, 239
3. BERGLUND G : Three cases of disseminated intravascular coagulation.
Acta Paediat. Scand., 1970, 59, 664
4. BERNARD J. et LEVY J. P. : Abrégé d'hématologie.
1 vol. Masson édit. Paris, 1971.
5. BESSIS M. : Traité de cytologie sanguine.
1 vol., Masson édit., Paris, 1954.
6. BILL A. H., SEIBERT E. S., BECKWITH J. B., HARTMANN J. R. : Nerve
growth factor and nerve growth stimulating activity in sera
from normal and neuroblastoma patients.
J. Nat. Cancer Inst., 1969, 43, 1221
7. BODIAN M. : Neuroblastoma : on evaluation of its natural history
and the effect of therapy with particular reference to treatment
by massive doses of vit. B₁₂.
Arch. Dis. Childh., 1963, 38, 606
8. BOHUON Cl. et COMOY E. : Problèmes analytiques et biologiques
posés par l'exploration du métabolisme des catécholamines.
in : Problèmes actuels de biochimie appliquée.
1 vol., Masson édit., 1968.
9. BOUDIN G., CASTAIGNE P., LHERMITTE F., BECK H., GUILLARD A.,
MARTEAU R., PEPIN B., RONDOT P. et RAPHY B. : Traitement des
syndromes parkinsoniens par la L.Dopa.
Rev. Neurol., 1970, 122, 89
10. CARBONE P. P., BONO V., FREI E. et BRINDLEY C. O. : Clinical
studies with vincristine.
Blodd, 1963, 21, 640.
11. CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H., EMBERGER J. M., NAVARRO M. :
Aspects hématologiques des sympathoblastomes.
Méd. Infant., 1963, 5, 297
12. CLARK J. A. : Retroperitoneal neuroblastoma : experience in
28 cases.
J. Urol., 1963, 90, 233
13. COMOY E. et BOHUON Cl. : Détermination différentielle des
catécholamines urinaires.
Clin. Chim. Acta, 1970, 30, 191
14. Conference on the biology of neuroblastoma.
J. Ped. Surg., 1968, 3 (suppl.), 103-193

15. COTZIAS G. C., PAPAVALILIOU P. S., GELLENE R : Modification of Parkinsonism. Chronic treatment with L. Dopa.
New Engl. J. Med., 1969, 280, 337
16. COTZIAS G. C., Van WOERT M. H., SCHIFFER L. M. : Aromatic amino-acids and modification of Parkinsonism/
New Engl. J. Med., 1967, 276, 374
17. D'ANGIO G. J., LOKEN M., NESBIT M. : Radionuclear (⁷⁵Se) identification of tumor in children with neuroblastoma.
Radiology , 1969, 93, 615
18. DARGEON H. W. : Problems in the prognosis of neuroblastoma.
Amer. J. Roentgenol., 1960, 83, 551
19. DELAQUERRIERE L., GAGNON J., DUPAL M. F. : Etude anatomo-clinique du sympathome.
Union Méd. Canada, 1960, 89, 976
20. DELMOTTE : Les sympathomes embryonnaires rétropéritonéaux.
Thèse, Lille, 52-53
21. DELTA B. G. : Bone marrow aspiration in children with malignant tumors.
J. Pediat., 1964, 64, 542
22. DRESCH C., ROBIGO A. : Différents aspects de l'érythropoïèse inefficace.
Actual. hématol., Masson édit., Paris, 1970,
4ème série : 152-162
23. FORTNER J., NICASTRI A., MURPHY M. L. : Neuroblastoma, natural history and results of treating 133 cases.
Ann. Surg., 1968, 16, 132
24. FRISCHAUF H. von, HONETZ N., KEIBL E. : Weitere Untersuchungen zur Frage der erythrokinetik bei Blut krankheiten.
Wien. Klin. Wschr., 1966, 45, 777
25. GAFFNEY P. C., HANSMAN C. E., FETTERMAN G. H. : Experience with smears of aspiration from bone marrow in the diagnostic of neuroblastoma.
Am. J. Clin. Path., 1959, 31, 213
26. GEWITZ N. R., WASSERMAN L. R., SHARNEY L., TENDLER D. : Studies of plasma Fe 59 disappearance. A manifestation of ineffective erythropoiesis and of hemolysis.
Blood, 1965, 25, 976
27. GIROLAMI A. : A coagulation study in patients with neuroblastoma.
Tumori, 1967, 53, 495
28. GIRWOOD R. H. : Folic acid excretion studies in the investigation of malignant disease.
Brit. med. J., 1953, ii, 741
29. GJESSING L. R. : Studies of functional neural tumors. II - Cystathioninuria.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1963, 15, 474

30. GJESSING L. R. : Studies of functional neural tumors. III - Cystathionine in the tumor tissue.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1963, 15, 479
31. GOLDSTEIN M. N., BURDMAN J. A. et JOURNEY L. J. : Long term tissue culture of neuroblastomas.
J. Nat. Cancer Inst., 1964, 32, 165
32. GROSS R. E., FARBER S., MARTIN L. W. : Neuroblastoma sympatheticum. A study and report of 217 cases.
Pediatrics., 1959, 23, 1179
33. GUILLEMINAULT Ch. : Nouvelles thérapeutiques au cours du Parkinson : la L. Dopa et les inhibiteurs de la dopa decarboxylase.
Gaz. Med. France : 1969, 76, 6659
34. HAURANI F. I., YOUNG K., TOCANTIS L. M. : Rentilization of iron in anemia complicating malignant neoplasms.
Blood, 1963, 22, 73
35. HUTCHINSON R. : On suprarenal sarcoma in children with metastases in the skull.
Quart. J. Med., 1907, 1, 33
- 36 : HYMAN G. A. : Studies on anemia of disseminated malignant neoplastic disease. Hemolytic factor.
Blood, 1954, 9, 911
37. HYMAN G. A. et HARVEY J. E. : Pathogenesis of anemia in patients with carcinoma.
Amer. J. Med., 1955, 19, 350
38. JOSPIN : Contribution à l'étude des formes pseudo-hémopathiques des tumeurs sympathiques embryonnaires.
Thèse, Marseille, 1963.
39. KARON M., FREIRICH E. J., FREI E., TAYLOR R., WOLMAN I. J. et al. : The role of Vincristine in the treatment of childhood acute leukemia.
Clin. Pharm. Ther., 1966, 7, 332
40. KOOP C. E., HERNANDEZ J. R. : Neuroblastoma : experience with 100 cases in children.
Surgery, 1964, 56, 726
41. KOOP C. E. : Factors affecting survival in neuroblastoma.
J. Pediat. Surg., 1968, 3, 113
42. LEVY J. P. et LORTHOLARY P. : Cytologie pratique du sang et des organes hématopoïétiques.
1 vol., Doin édit., Paris, 1966.
43. LYON G. M. : Growth stimulation of tissue culture cells derived from patients with neuroblastoma.
Cancer Res., 1970, 30, 2521
44. MARQUET J. : Envahissement de la moelle osseuse au cours des sympathomes embryonnaires de l'enfant (à propos de 30 observations).
Thèse, Lyon, 1964.

45. MARSDEN H. B. et STEWARD J. K. : Ewing's tumors and neuroblastomas.
J. Clin. Path., 1964, 17, 411
46. MATHE G., SCHWEISGUTH O., BRULE G., SCHNEIDER M., AMIEL J. L.,
SCHWARZENBERG L., CATTAN A. : Essai de traitement par la
cyclophosphamide de la leucémie lymphoblastique aiguë et
du lymphoblastosarcome.
Presse méd., 1963, 71, 402
47. Mc MILLAN C. W., GAUDRY C. L., HOLEMANS R. : Coagulation defects
and metastatic neuroblastoma.
J. Pediat., 1968, 72, 347
48. MESSICA Cl. : Etude de 18 cas de syndrome de Pepper.
Thèse, Paris, 1970.
49. MURATORE R. : Modifications hématologiques et médullaires au cours
des cancers viscéraux.
Marseille méd., 1962, 99, 509
50. NAJEAN Y., DRESCH C., ARDAILLOU N., TUBIANA M. : Technique d'étude
de l'érythropoïèse à l'aide du fer radio-actif.
Rev. franç. Et. Clin. Biol., 1965, 10, 321
51. NAJEAN Y., DRESCH C., DANIEL J. : Résultats de l'exploration de
l'érythropoïèse dans 30 cas d'anémie due à une hémopathie
maligne à cellules souches.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 1969, 9, 131
52. NAVARRO J., REY F., POLONOVSKI C., LAPLANE R. : Acide folique
sérique en pédiatrie. Résultats normaux et en pathologie.
Arch. franç. Péd., 1968, 25,
53. NOEYPATIMANOND S., WATSON-WILLIAMS E. J. et ISRAELS M. C. G. :
Excretion of formiminoglutamic acid in reticulosis and
carcinoma.
Lancet, 1966, i, 454
54. OLMER J., MURATORE R. et JOSPIN M. : Les formes pseudo-hémato-
logiques des tumeurs sympathiques embryonnaires de l'adulte.
Marseille méd., 1964, 101, 165
55. ORSINI A., PERRIMOND H., VIVAN L., PIERRON H., BERNARD P. :
Les débuts trompeurs des sympathomes.
Marseille méd., 1966, 103, 6
56. PEPPER W. : A study of congenital sarcoma of the liver and
suprarenal.
Amer. J. Med. Sci., 1901, 121, 287
57. PEREZ C. A. : Tumors of the sympathetic nervous system in children.
Radiology, 1967, 88, 750
58. PEREZ C. A., VIETTI T. J., ACKERMAN L. V., KULAPOWGS P., POWERS,
W. E. : Treatment of malignant sympathetic tumors in children.
Clinico-pathological correlation.
Pediatrics, 1968, 41, 452

59. PRASAD K. N. : Effect of dopamine on hemoglobin synthesis of chick blastoderm in vitro.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1969, 131, 1308
60. PRASAD K. N., SEALE R. U., KOLLMORGEN G. M. : Significance of Dopamine in non-nervous tissue.
in : Abstracts ninth annual meeting of the American Society for cell biology, pp. 107
61. RENTON C. J. R., STAFF W. G. : Leucoerythroblastic process in carcinoma of the breast.
Brit. J. Surg., 1968, 55, 816
62. RONDANELLI E. G., MAGLIULO E., VERONA-RINATI M., PETROCINI S. : Chronologie du cycle mitotique des cellules érythropoïétiques humaines normales.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1969, 9, 347
63. SALLE B. : Pronostic des sympathomes chez l'enfant.
Rev. Lyon. Méd., 1965, 14, 659
64. SAWITSKY A. et DEPOSITO F. : A survey of american experience with vitamin B₁₂ therapy of neuroblastoma.
J. Pédiat., 1965, 67, 99
65. SPECTOR I. et HUTTER A. M. Jr : Folic acid deficiency in neoplastic disease.
Amer. J. Med. Sci., 1966, 252, 419
66. STEFANINI M. : Hematologic aspect of patients with Cancer.
in : Progress in clinical Cancer.
vol. 1, 1965, pp. 50. Grune Stratton Edit.
67. STELLA J. G., SCHWEISGUTH O. et SCHLIENGER M. : Neuroblastoma : a study of 144 cases treated in the Institut Gustave-Roussy over a period of 7 years.
Amer. J. Roent., 1970, 108, 324
68. STUDNITZ W. von : Cystathioninuria in children with neuroblastoma with and without metastasis.
Acta Paediat. Scand., 1970, 59, 80
69. SUTOW W. W. : Prognosis in neuroblastoma of childhood.
Amer. J. Dis. Child., 1958, 96, 299
70. TOENNIES G., FRANK H. G., GALLANT D. L. : Blood folic acid activity of normal humans, cancer patients, and non cancer patients.
Cancer, 1956, 9, 1053
71. VICH Z. et PALECEK L. : Neuroblastoma, its clinical cause, treatment and prognosis.
Neoplasma, 1967, 14, 199
72. VIRENQUE J. et GAUBERT J. : Remarques à propos de 15 observations de sympathoblastomes chez l'enfant.
Ann. Chir., 1964, 18, 1390

73. VOGEL J. M. et SCOTT K. G. : Erythrocyte rubidium uptake in normal and cancer patients.
Arch. Int. Med., 1968, 121, 76
74. VOORHESS M. L., PICKETT L. K. et GARDNER L. I. : Functioning tumors of neural crest origin in childhood. Follow-up report.
Amer. J. Surg., 1963, 106, 33
75. YAHR M. D., DUVOISIN R. C. , SCHEAR M. J., BARRETT R. E.,
HOEHN M. M. : Treatment of parkinson with Levo Dopa.
Arch. Neurol., 1969, 21, 343
76. ZITTOUN R., BOUSSER J., VACHON F., BERTIN F., SULTAN C. : A propos de 2 cas d'anémie hémolytique rapidement mortelle d'origine cancéreuse.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1965, 5, 857.

	page
INTRODUCTION.....	1
MATERIEL ET METHODES.....	3
ETUDE DU GROUPE I (étude rétrospective).....	11
ETUDE DU GROUPE II.....	22
I - Résultats statistiques.....	22
II - Evolution de l'anémie.....	29
III - Etude hématologique.....	32
IV - Etudes isotopiques.....	39
DISCUSSION.....	44
CONCLUSION.....	54

EN ANNEXE :

- Méthodes
- Observations du groupe I
- Tableaux
- Observations du groupe II
- Bibliographie

Vu, le Président de Thèse
Professeur Daniel ALAGILLE

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur André MONSAINGEON

Vu, et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

